

Über die Vorhersage von schweren
Herzrhythmusereignissen durch die
Spiroergometrie bei Patienten mit komplexen
angeborenen Herzfehlern innerhalb eines
Zeitraums von drei Jahren

Felix v. Sanden

Fakultät für Medizin

Über die Vorhersage von schweren Herzrhythmusereignissen
durch die Spiroergometrie bei Patienten mit komplexen
angeborenen Herzfehlern innerhalb eines Zeitraums von drei
Jahren

Felix Horst Sebastian von Sanden

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Alfred Hager

2. apl. Prof. Dr. Christof Kolb

Die Dissertation wurde am 19.04.2022 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 11.10.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
1. Einleitung.....	1
1.1. Komplexe angeborene Herzfehler.....	3
1.1.1. Grundzüge der Herzentwicklung.....	3
1.1.2. Systematik der angeborenen Herzfehler.....	4
1.1.3. Univentrikuläres Herz.....	5
1.1.4. Ebstein-Anomalie.....	10
1.1.5. Tetralogie von Fallot.....	13
1.1.6. Truncus arteriosus communis.....	15
1.1.7. Transposition der großen Arterien.....	18
1.1.8. Substrate maligner ventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern.....	22
1.2. Spiroergometrie.....	24
2. Methoden.....	30
2.1. Studiendesign.....	30
2.2. Spiroergometrie.....	30
2.3. Datenerhebung.....	31
2.4. Statistische Analyse.....	32
3. Ergebnisse.....	34
3.1. Patienteneigenschaften.....	34
3.2. Aufgetretene schwere Herzrhythmusereignisse.....	37
3.3. Klinische Variablen mit Assoziation zu schweren Herzrhythmusereignissen.....	39
3.4. Der prädiktive Wert von $\dot{V}O_2$ peak und Patientenalter.....	41
3.5. Vorhersage des Überlebens ohne schwere Herzrhythmusstörungen durch $\dot{V}O_2$ peak und Patientenalter.....	42
4. Diskussion.....	47
5. Zusammenfassung.....	52
Literaturverzeichnis.....	X
Disclaimer über bisherige Publikationen.....	XX
Danksagung.....	XXI

Abkürzungsverzeichnis

χ^2 :	Pearson Chi-Quadrat-Test
A:	ANOVA-Test
ASD:	Vorhofseptumdefekt (Atrialer Septum Defekt)
AT:	Anaerobe Schwelle (engl. Anaerobic threshold)
ATP:	Antitachykardes Pacing
AUROC:	Fläche unter der ROC-Kurve (engl. Area under ROC-curve)
AV:	Atrioventrikular
BMI:	Body-Mass-Index
CHD:	Angeborene Herzfehler (engl. Congenital heart disease)
CO ₂ :	Kohlenstoffdioxid
CPR:	Kardiopulmonale Reanimation (engl. Cardiopulmonary resuscitation)
CV:	Gemeinsamer Ventrikel (engl. common ventricle)
DIV:	Ventrikel mit doppeltem Einlass (engl. double inlet ventricle)
EBS:	Ebstein-Anomalie
EKG:	Elektrokardiogramm
ESC:	European Society of Cardiology
f:	Atemfrequenz
HFrEF:	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion
HTX:	Herztransplantation
ICD:	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR:	Interquartilabstand (engl. Interquartile range)
KI:	Konfidenzintervall
KW:	Kruskal-Wallis-Test
LV:	Linksventrikulär; linker Ventrikel
nsVT:	Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (engl. Non-sustained)

NYHA:	New York Heart Association
O ₂ :	Sauerstoff
OC:	Auslasskammer (eng. Outlet chamber)
OR:	Odds-Ratio (Quotenverhältnis)
PCC:	Pearson-Korrelationskoeffizient
RCP:	Respiratorischer Kompensationspunkt (engl. Respiratory compensation point)
PDA:	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PO ₂ :	Sauerstoffpartialdruck
PCO ₂ :	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
REV:	Korrektur auf Ventrikelebene (franz.: „Réparation à l'étage ventriculaire")
ROC:	Receiver operating characteristic (Operationscharakteristik eines Betrachters)
RER:	Respiratorische Austauschrate (engl. Respiratory exchange ratio)
RERmax:	Respiratorische Austauschrate zum Zeitpunkt der Leistungsspitze
RVOT:	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (engl. Right ventricular outflow tract)
SAE:	Schweres Herzrhythmusereignis (engl. Severe arrhythmic event)
SCD:	Plötzlicher Herztod (engl. Sudden cardiac death)
SD:	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
SpO ₂ max:	Periphere Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Leistungsspitze
SRCC:	Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient
sVT:	Anhaltende ventrikuläre Tachykardie (engl. Sustained)
TAC:	Truncus arteriosus communis
TGA:	Transposition der großen Arterien

TGA ASO:	Transposition der großen Arterien nach arterieller Switch-Operation
TGA SM:	Transposition der großen Arterien nach Senning/Mustard-Prozedur
TOF:	Tetralogie von Fallot
UVH:	Univentrikuläres Herz
$\dot{V}CO_2$:	Kohlenstoffdioxid-Abgabe
$\dot{V}E$:	Atemminutenvolumen
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope:	Atemeffizienz (Atemminutenvolumen / CO_2 -Ausatmung)
$\dot{V}O_2$:	Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_{2at}$:	Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle
$\dot{V}O_{2max}$:	Maximale Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_{2peak}$:	Spitzen-Sauerstoffaufnahme
VSD:	Ventrikelseptumdefekt
VT:	Ventrikuläre Tachykardie
W:	Watt
wA:	Welch-ANOVA-Test
YI:	Youden-Index
ΔCO_2 :	Kohlenstoffdioxid-Konzentrationsdifferenz
ΔO_2 :	Sauerstoff-Konzentrationsdifferenz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einteilung des Univentrikulären Herzens nach Van Praagh et al. (Typ A-D) und nach Anderson et al. (Typ I-III)	6
Abbildung 2:	Schematische Darstellung des bidirektionalen cavopulmonalen Shunts nach Glenn sowie des Fontan-Kreislaufs mit intra-atrialem lateralem Tunnel und extrakardialen Conduit bei Univentrikulärem Herz.....	9
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der morphologischen Veränderungen bei der Ebstein-Anomalie	10
Abbildung 4:	Schematische Darstellung eines Herzens mit Ebstein-Anomalie nach „Cone-Repair“	12
Abbildung 5:	Schematische Darstellung eines Herzens mit der Tetralogie von Fallot und zusätzlichem ASD	13
Abbildung 6:	Schematische Darstellung eines Herzens mit reparierter Tetralogie von Fallot.....	14
Abbildung 7:	Schematische Darstellung der Unterformen des Truncus arteriosus communis nach Collet und Edwards (Typ I-III) bzw. nach Van Praagh und Van Praagh (Typ A1-A4) und deren relative Häufigkeit nach Calder et al.....	15
Abbildung 8:	Schematische Darstellung des mittels Conduit rekonstruierten Truncus arteriosus communis	17
Abbildung 9:	Schematische Darstellung eines Herzens mit einer Transposition der großen Arterien, einem Vorhofseptumdefekt und einem offenem Ductus arteriosus Botalli.....	18
Abbildung 10:	Schematische Darstellung eines Herzens mit einer Transposition der großen Arterien vor und nach der Arteriellen Switch-Operation	19
Abbildung 11:	Schematische Darstellung eines Herzens mit einer Transposition der großen Arterien nach Atrialer Switch-Operation.....	20
Abbildung 12:	Schema eines Rampen- und Stufenprotokolls bei einer Belastungsuntersuchung.....	25
Abbildung 13:	Beispiel der „V-Slope“-Methode zur Ermittlung der ventilatorischen anaeroben Schwelle bei Spiroergometrie	27
Abbildung 14:	Beispiel der graphischen Bestimmung des RCP bei Spiroergometrie.....	28

Abbildung 15: ROC-Kurven zur Vorhersage von schweren Herzrhythmusereignissen bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern mittels $\dot{V}O_2\text{peak}$ und dem Alter bei Spiroergometrie.....	41
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch:	
a) die Quartile der $\dot{V}O_2\text{peak}$	42
b) den ROC-Grenzwert von $\dot{V}O_2\text{peak}$	43
c) die Quartile des Patientenalters	44
d) den ROC-Grenzwert des Patientenalters.....	45
e) die Mediane der $\dot{V}O_2\text{peak}$ und des Patientenalters.....	46
f) die ROC-Grenzwerte der $\dot{V}O_2\text{peak}$ und des Patientenalters.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patienteneigenschaften zum Zeitpunkt der Spiroergometrie gesamt und gruppiert nach Herzfehlern	34
Tabelle 2:	Spiroergometrie-Ergebnisse gesamt und gruppiert nach Herzfehlern.....	35
Tabelle 3:	Elektrophysiologische Implantate und im Nachuntersuchungsintervall durchgeführte Langzeit-EKGs gesamt und gruppiert nach Herzfehlern	36
Tabelle 4:	Schwere Herzrhythmusereignisse im Nachuntersuchungsintervall gesamt und gruppiert nach Herzfehlern	38
Tabelle 5:	Klinische Parameter mit Korrelation zu schweren Herzrhythmusereignissen in Univariabler und Multivariabler Logistischer Regressionsanalyse	39

1. Einleitung

Angeborene Herzfehler (CHD) sind die häufigsten angeborenen Organfehlbildungen des Menschen. Im Rahmen der bundesweiten PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen) wurde in Deutschland zwischen Juli 2006 und Juni 2007 eine Gesamtprävalenz von 1,08% Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler festgestellt (Lindinger, Schwedler, & Hense, 2010). Dank Fortschritten in der medizinischen Versorgung und neuester interventioneller und operativer Techniken erreichen heutzutage auch Kinder mit komplexen angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter. Allerdings haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Bis zu 26% der Tode in diesem Patientenkollektiv werden dem plötzlichen Herztod (SCD) zugeschrieben, wobei das Risiko mit der Komplexität des Herzfehlers zunimmt (Koyak et al., 2012; B. Moore, Yu, Kotchetkova, Cordina, & Celermajer, 2018; Oechslin, Harrison, Connelly, Webb, & Siu, 2000; Vehmeijer, Mulder, & de Groot, 2018; Verheugt et al., 2010). Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) wurden entwickelt um plötzlich eintretende ventrikuläre Tachyarrhythmien, welche mit 80% die Hauptursache des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit CHD darstellen (Koyak et al., 2012; Vehmeijer et al., 2019), zu erkennen und durch eine Überstimulation oder eine Schockabgabe selbstständig zu beenden. Bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz ist die primäre ICD-Prophylaxe gut etabliert und akzeptiert (Priori & Blomstrom-Lundqvist, 2015). Die SCD-HeFT (Bardy et al., 2005), MADIT-II (Goldenberg et al., 2006; Moss et al., 2002) und DEFINITE (Kadish et al., 2004) Studien haben den Effekt der primär-prophylaktischen ICD-Therapie auf die Mortalität bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die allgemeine Mortalität als auch das Risiko des plötzlichen Herztodes in den Gruppen mit ICD reduziert waren.

Dennoch können diese Defibrillatoren auch zu schweren Komplikationen führen. Hierzu zählen insbesondere auch inadäquate Schockabgaben, welche bei Kindern besonders häufig auftreten (Garnreiter, Pilcher, Etheridge, & Saarel, 2015; Kwiatkowska et al., 2020; Lewandowski et al., 2010). Studien konnten zeigen, dass sowohl adäquate als auch inadäquate ICD-Schocks mit einer erhöhten Mortalität und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (Kamphuis, de Leeuw, Derksen,

Hauer, & Winnubst, 2003; Poole et al., 2008). Da Patienten mit angeborenen Herzfehlern einem zusätzlich erhöhten Risiko durch ICD-Komplikationen ausgesetzt sind (Vehmeijer et al., 2016; Von Bergen et al., 2011), hat die individuelle Risikoabschätzung einen hohen Stellenwert. Studien von Vehmeijer und Kollegen (Vehmeijer et al., 2018) zeigten Schwachpunkte der Leitlinien von 2015 zur primären ICD-Prophylaxe bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern auf und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl das Consensus-Statement (Khairy et al., 2014) als auch die European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien (Piori & Blomstrom-Lundqvist, 2015) nur eine geringe Trennschärfe für die adäquate ICD-Implantation zeigen konnten. Da die kürzlich erschienen ESC-Leitlinien von 2020 zum Management von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern diesbezüglich nur geringe Abänderungen aufwiesen (Baumgartner et al., 2020), sollten weitere Mittel zur Risikobewertung zur Verfügung gestellt werden.

Die Spiroergometrie stellt eine gut etablierte und sichere Methode zur Bewertung der Herz-Lungen-Funktion bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern dar (Burstein, Menachem, & Opotowsky, 2019; Ghosh et al., 2015; Morales Mestre, Reyhler, Goubau, & Moniotte, 2019). Trotz ihrer umfangreichen Testmöglichkeiten wird die Spiroergometrie in den Leitlinien von 2015 und 2020 nicht als Mittel zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes erwähnt (Baumgartner et al., 2020; Piori & Blomstrom-Lundqvist, 2015).

Diese Studie hat das Ziel, die mittels Spiroergometrie bestimmte Spitzen-Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2\text{peak}$) als Parameter zur Risikoeinschätzung für schwere Herzrhythmusereignisse und den plötzlichen Herztod innerhalb eines Zeitraums von drei Jahren nach der Untersuchung zu bewerten.

1.1. Komplexe angeborene Herzfehler

1.1.1. Grundzüge der Herzentwicklung

Das Herzkreislaufsystem des Embryos entsteht bereits früh in der Schwangerschaft und stellt das erste funktionsfähige System des sich entwickelnden Menschen dar. Bereits ab dem 18. Entwicklungstag bilden sich in der im Halsbereich des Embryos gelegenen kardiogenen Zone zunächst paarige Herzschräuche, welche miteinander verschmelzen und dadurch den unpaaren primitiven Herzschräuch bilden. Dieser Herzschräuch beginnt um den 22. Tag sich rhythmisch zu kontrahieren. Durch lokale Einschnürungen und Erweiterungen bilden sich im entwickelnden Herz fünf Funktionsbereiche. Diese Bereiche sind von kaudal nach kranial ein Veneneinlass (Sinus venosus), ein gemeinsamer Vorhof (Atrium communis), eine gemeinsame Herzkammer (Ventriculus communis), ein Auslassbezirk (Bulbus cordis) und eine gemeinsame großlumige Arterie (Truncus arteriosus communis). Das Längenwachstum des Herzschräuchs bedingt einen Falt- und Drehprozess: Der gemeinsame Vorhof mit dem Sinus venosus und den zuführenden Venen wird hinter das Herz und nach kranial verlagert, die gemeinsame Herzkammer wird gedreht und gefaltet sowie der Bulbus nach kaudal verlagert. Hierdurch entsteht in der vierten Entwicklungswoche die linksthorakal gelegene Herzschräule. Im noch gemeinsamen Atrioventrikularkanal (AV-Kanal), dem verengten Übergang zwischen Vorhof und Kammer, bilden sich Verdickungen des Endokards (Endokardkissen), die miteinander verschmelzen und den AV-Kanal in einen linken und einen rechten Abschnitt teilen. Aus den fusionierten Endokardkissen entwickeln sich später die Atrioventrikularklappen. Die Ventrikelteilung beginnt am Ende der 4. Entwicklungswoche: Eine Muskelleiste wächst von kaudal nach kranial und bildet dadurch den muskulären Anteil (Pars muscularis) des interventrikulären Septums. Es verbleibt zunächst eine Lücke zwischen beiden Ventrikeln (Foramen interventrikulare), welche später mit Material aus dem Endokardkissen des AV-Kanals bindegewebig verschlossen wird (Pars membranacea). Die gemeinsame Ausstrombahn wird in einem komplizierten Prozess durch ein spiralg verlaufendes Septum aorticopulmonale unterteilt. Hierbei entstehen der Truncus pulmonalis und die Aorta ascendens. Die Trennung des Vorhofs erfolgt ebenfalls am Ende der 4. Entwicklungswoche. Vom Dach des noch ungeteilten Vorhofs wächst das Septum primum herab. Die zunächst offene Verbindung zwischen den Vorhöfen wird

Foramen primum genannt. Bevor das wachsende Septum primum das Foramen primum verschließen kann, reißt es kranial ein, wodurch das Foramen secundum entsteht. Gegen Ende der 5. Entwicklungswoche wächst rechts des Septum primum das Septum secundum zentripetal in den Vorhof und bedeckt das Foramen secundum. Im Zentrum des Septum secundum verbleibt das Foramen ovale, welches durch das Septum primum abgedeckt wird, ohne es zu verschließen. Die während der intrauterinen Entwicklung bestehende Verbindung der Vorhöfe und dadurch der beiden Herzhälften ist notwendig, um die für den fetalen Kreislauf essentielle Überbrückung der Lungenstrombahn zu gewährleisten. Durch die Veränderung der kardialen Druckverhältnisse bei der Geburt lagern sich die Vorhofsepten ventilartig aneinander und verwachsen im Regelfall miteinander. (Blum, Meyer, & Beerbaum, 2016b; Schmitz, 2010)

1.1.2. Systematik der angeborenen Herzfehler

Anhand der zugrundeliegenden hämodynamischen Verhältnisse werden die unterschiedlichen Herz- und Gefäßfehlbildungen in vier Gruppen nach Schumacher und Bühlmeier (1980) eingeteilt: Linksobstruktionen, Rechtsobstruktionen, septale Defekte und vaskuläre Fehlbildungen sowie Ursprungsanomalien der großen Gefäße. (Schumacher & Schreiber, 2008)

Klinisch wird zwischen primär azyanotischen und primär zyanotischen Herzfehlern unterschieden. Bei den primär azyanotischen Fehlbildungen überwiegen die septalen Defekte und die vaskulären Fehlbildungen. Diese Defekte erlauben einen direkten Blutfluss entlang des Druckgefälles von der linken Herzhälfte zur rechten beziehungsweise von der Aorta zur Pulmonalarterie (Links-Rechts Shunt). Dies bedingt ein Rezirkulieren von systemarteriellem Blut in den Lungenkreislauf, wodurch die Lungenstrombahn mit zusätzlichem Blutfluss belastet wird und eine kardiale Mehrarbeit erfordert. Bei den zyanotischen Herzfehlern führt ein gegensätzlich gerichteter Blutfluss (Rechts-Links Shunt) zu einer Beimengung von venösem, sauerstoffarmem Blut zum systemarteriellen Blut und somit zu einer inadäquaten peripheren Sauerstoffversorgung, welche sich klinisch als zentrale Zyanose präsentiert. Ursächlich sind hierbei vor allem Fehlbildungen mit einer Rechtsherzobstruktion, vorwiegend im Bereich der Pulmonalklappe, in Kombination mit einer vorgeschalteten intrakardialen Querverbindung, zum Beispiel einem Vorhof-

oder Ventrikelseptumdefekt (ASD, VSD). Langfristig kann sich auch bei primär azyanotischen Herzfehlern ein Rechts-Links Shunt ausbilden: Durch die erhöhte Durchblutung des Lungenkreislaufs im Rahmen eines Links-Rechts-Shunts kann es zu einer Vasokonstriktion und einem irreversiblen Umbau der kleinen Lungengefäße mit sukzessiver, zunächst reversibler, pulmonaler Hypertonie kommen. Die veränderten Druckverhältnisse (Rechts > Links) können eine Shuntumkehr mit zentraler Zyanose herbeiführen. Dies wird als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet. (Amboss-GmbH, 2020; Schumacher & Schreiber, 2008)

Die angeborenen Herzfehler lassen sich auch anhand der Komplexität der chirurgischen Rekonstruktion einteilen. Beispielsweise werden einfache Shuntvitien wie ASD und VSD sowie der persistierende Ductus arteriosus Botalli (PDA) zu den Vitien mit geringer Komplexität gezählt. Zu den komplexen Herzfehlern, welche in der PAN-Studie ca. 12% der CHD in Deutschland darstellten (Lindinger et al., 2010), zählen neben diversen anderen Fehlbildungen insbesondere das Univentrikuläre Herz (UVH), die Ebstein-Anomalie (EBS), die Tetralogie von Fallot (TOF), der Truncus arteriosus communis (TAC) und die Transposition der großen Arterien (TGA) (Lacour-Gayet et al., 2004). Auf diese komplexen Fehlbildungen soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

1.1.3. Univentrikuläres Herz

Bei Patienten mit UVH liegt nur ein funktionsfähiger Ventrikel vor. Verschiedene Autoren haben diesen Fehlbildungskomplex unterschiedlich benannt. So stammt der Ausdruck „Univentrikuläres Herz“ ursprünglich von Anderson et al. (1976) (Anderson, Becker, Wilkinson, & Gerlis, 1976). Weitere geläufige Bezeichnungen lauten: „singulärer Ventrikel“ (Lev, Liberthson, Kirkpatrick, Eckner, & Arcilla, 1969; Vanpraagh, Ongley, & Swan, 1964) („single ventricle“, SV), „gemeinsamer Ventrikel“ (Lev et al., 1969; Vanpraagh et al., 1964) („common ventricle“, CV) und „double inlet ventricle“ (Anderson et al., 1983) (DIV). Zur Vereinfachung werden diese Formulierungen im Folgenden synonym verwendet.

Der gemeinsame Ventrikel empfängt Blut von beiden Vorhöfen beziehungsweise einem gemeinsamen Vorhof und pumpt das Mischblut in den Lungen- und Systemkreislauf. Die Muskelwand des singulären Ventrikels kann zum Großteil wie die Muskulatur des morphologisch linken Ventrikels oder des morphologisch rechten

Ventrikels aufgebaut sein. Es soll auch möglich sein, dass beide Myokardarten zu gleichen Anteilen nebeneinander vorliegen oder das Myokard keiner der beiden Unterformen zugeordnet werden kann. Der „zweite“ Ventrikel bildet - sofern vorhanden - im gemeinsamen Ventrikel entweder eine rudimentäre Kammer ohne direkte Verbindung zu den großen Arterien, eine sogenannte Trabekeltasche, oder formt direkt vor einer der beiden großen Arterien eine sogenannte Auslasskammer (outlet chamber, OC), durch die über eine Verbindung zur Hauptkammer das Blut geleitet wird. Anhand der Morphologie kann unter anderem nach Van Praagh et al. und Anderson et al. zwischen drei bis vier Unterformen differenziert werden, welche in Abbildung 1 dargestellt wurden. (Schumacher, 2008e)

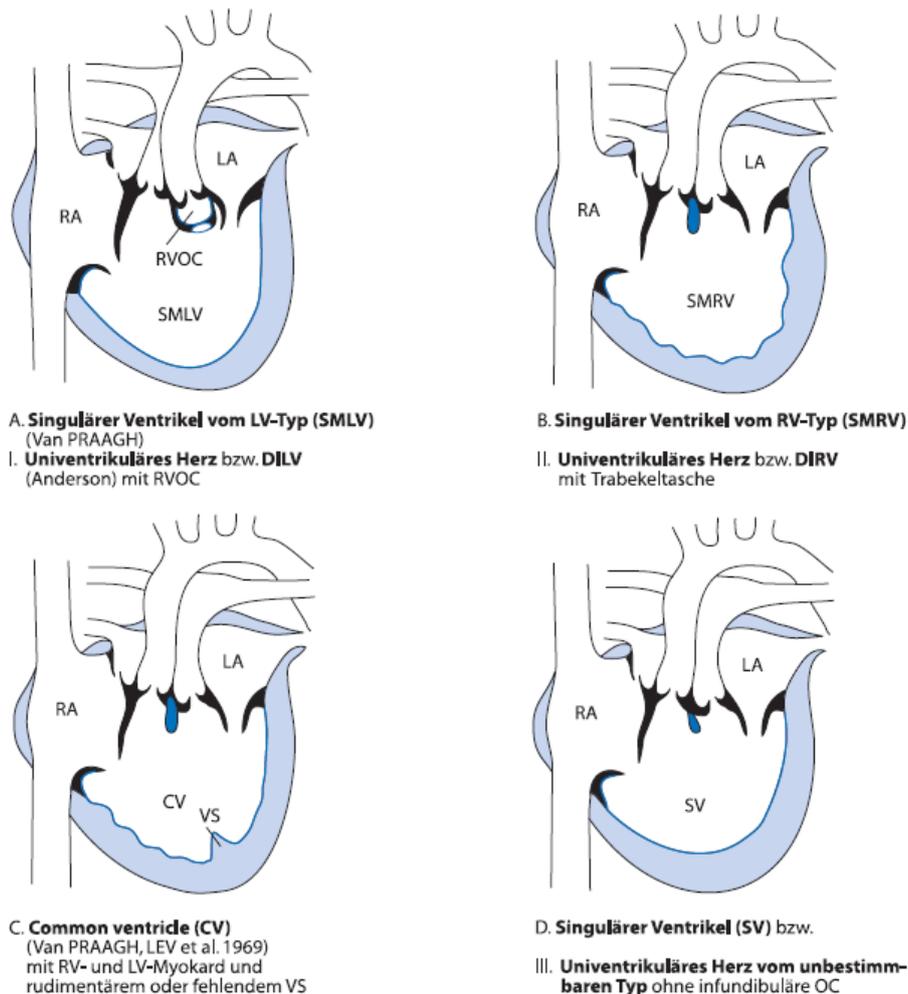


Abbildung 1: Einteilung des Univentrikulären Herzens nach Van Praagh et al. (Typ A-D) und nach Anderson et al. (Typ I-III); RA: Rechtes Atrium, LA: Linkes Atrium, RVOC: Rechtsventrikuläre Auslasskammer, VS: Ventrikelseptum, OC: Auslasskammer, DILV: „Double inlet left ventricle“, DIRV: „Double inlet right ventricle“, LV: Linker Ventrikel, RV: Rechter Ventrikel

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature Customer Service Centre GmbH (Lizenzvertrag: 22.03.2021)

Quelle: Schumacher et al. Klinische Kinderkardiologie, 4. Auflage, 2008, Seite 424

Heutzutage zählt man zu den UVH eine Gruppe von Herzfehlern, welche über keine zwei Ventrikel mit Einlass- und Pumpenteil verfügen (Double Inlet Left Ventricle, Trikuspidalatresie, Hypoplastisches Linksherzsyndrom). Des Weiteren gibt es die Gruppe der sogenannten funktionell univentrikulären Herzen, bei denen eine chirurgische Rekonstruktion in ein System mit zwei AV-Klappen und zwei funktionstüchtigen Ventrikeln nicht möglich ist. Dies kann zum Beispiel bei einem sehr großen Ventrikelseptumdefekt, sehr insuffizienten AV-Klappen oder unbalancierten Ventrikelverhältnissen der Fall sein. (Hager A., Ovroutski S., & R., 2012)

Die klinische Symptomatik präsentiert sich vielgestaltig und ist maßgeblich vom Durchblutungsverhältnis der beiden Kreisläufe abhängig. Bei allen anatomischen Varianten verursacht die Beimengung von systemvenösem Blut in den Systemkreislauf eine Zyanose. Liegen keine Zusatzfehlbildungen vor, so bewirkt der geringere Widerstand der Lungenstrombahn, dass die Lunge vermehrt durchblutet wird. Das über den Lungenkreislauf zirkulierende Blut führt zudem zu einer Mehrbelastung des gemeinsamen Ventrikels und zu den Symptomen einer Herzinsuffizienz mit Trinkschwäche, Tachypnoe, starkem Schwitzen, Gewichtsstillstand und wiederkehrenden pulmonalen Infektionen. Eine Pulmonalstenose, welche in nahezu 50% der Fälle zusätzlich vorliegt, begrenzt die Durchblutung der Lunge und kann je nach Ausprägung das Durchblutungsverhältnis ausgleichen oder zugunsten einer Minderdurchblutung der Lunge verlagern und so die Zyanose verstärken. (Blum, Meyer, & Beerbaum, 2016f; Schumacher, 2008e)

Liegt eine vitienbedingte signifikante Über- oder Minderdurchblutung der Lunge vor, so sind bereits im Neugeborenenalter verschiedene operative Methoden indiziert, um den Blutfluss zur Lunge zu regulieren. Bei schwacher Lungendurchblutung wird ein aortopulmonaler Shunt, zum Beispiel ein modifizierter Blalock-Taussig Shunt (de Leval, Ritter, McGoon, & Danielson, 1975), angelegt. Ist der Blutfluss zur Lunge zu hoch, so kann ein Banding der Pulmonalarterien (W. H. Muller, Jr. & Danimann, 1952) indiziert sein. Da das Banding der Pulmonalarterien zu einer Hypertrophie des Ventrikels und hierdurch zu einer Verschlechterung der Prognose nach einer Fontan-Operation (siehe unten) führt, wird dieser Eingriff heutzutage vermieden (Malcic et al., 1992). Bei zusätzlicher systemischer Ausflusstraktobstruktion kann die

Pulmonalarterie mit der Aorta nach Damus-Kaye-Stansel (Kaye, 1975; PS., 1975; Stansel, 1975) anastomosiert werden.

Die chirurgische Rekonstruktion des Univentrikulären Herzens hat das Ziel, den Pulmonal- und Systemkreislauf zu trennen und erträgliche Arbeitsverhältnisse für die gemeinsame Herzkammer zu schaffen. Hierfür gibt es zwei grundsätzliche operative Vorgehensweisen: Die Septierung der Herzkammer und die modifizierte Fontan-Operation. (Blum et al., 2016f)

Bei der Septierungsoperation, welche erstmalig 1956 von John W. Kirklin durchgeführt worden sein soll (McGoon et al., 1977), wird eine neue Trennwand aus Kunststoffgewebe mittig von der Herzspitze bis zur Herzbasis eingezogen. Falls zusätzlich eine Pulmonalstenose vorliegt, kann extrakardial eine klappentragende Gefäßprothese zwischen rechtem Ventrikel und der Pulmonalarterie interponiert und die Pulmonalklappe verschlossen werden.

Die Septierungsoperation wird, im Gegensatz zur modifizierten Fontan-Operation, aktuell nur noch in wenigen ausgewählten Fällen durchgeführt (Blum et al., 2016f), da die paradoxe Bewegung des elastischen Patches nach rechts in der Systole beziehungsweise nach links in der Diastole die Funktion des Systemventrikels beeinträchtigen kann. Eine asymmetrische Septierung ist somit essentiell für das postoperative Outcome. (Nakazawa et al., 1990)

Der modifizierten Fontan-Operation geht in der Regel eine vorbereitende Operation voraus, welche nach dem sechsten Lebensmonat durchgeführt wird: Bei der superioren bidirektionalen cavopulmonalen Anastomose werden alle zentralen Zuflüsse zu den Lungenschlagadern unterbrochen und die obere Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie angeschlossen. Im Wesentlichen bestehen hierbei zwei Varianten: Beim bidirektionalen cavopulmonalen Shunt nach Glenn wird die Verbindung der oberen Hohlvene zum rechten Vorhof komplett getrennt. Beim Hemi-Fontan nach Norwood verbleibt die Verbindung zwischen oberer Hohlvene und Vorhof, aber die Mündung der oberen Hohlvene wird mittels eines intrakardialen Patches verschlossen. Hierdurch fließt das systemvenöse Blut der oberen Hohlvene passiv durch den Lungenkreislauf, während das Blut der unteren Hohlvene unverändert in die Hauptkammer geleitet wird.

Später erfolgt dann die eigentliche modifizierte Fontan-Operation, bei der nun auch die untere Hohlvene an die Pulmonalarterie angeschlossen wird. Die von Francis Fontan im Jahre 1971 beschriebene Prozedur wurde primär zur Behandlung der Trikuspidalklappenatresie entworfen (Fontan & Baudet, 1971). Hierbei wurde der rechte Vorhof von den restlichen Herzhöhlen isoliert und das rechte Vorhofsohr mit der Pulmonalarterie verbunden. Heutzutage werden üblicherweise zwei Modifikationen der ursprünglichen Operation angewendet (Brown, Ruzmetov, Deschner, Rodefild, & Turrentine, 2010): Bei dem intra-atrialen lateralen Tunnel Fontan wird das Blut von der unteren Hohlvene durch einen mittels Patch geschaffenen, lateral im rechten Vorhof gelegenen, Tunnel zur Pulmonalarterie geleitet (de Leval, Kilner, Gewillig, & Bull, 1988; Jonas & Castaneda, 1988). Bei dem extracardialen Conduit Fontan wird das Blut über eine Gefäßprothese am Herzen vorbei zur Pulmonalarterie geführt (Marcelletti, Corno, Giannico, & Marino, 1990). In manchen Fällen werden in die Prothese ein oder mehrere Verbindungslöcher zum rechten Vorhof gestanzt (Fenestrierung), die als Überdruckventil für den Lungenkreislauf dienen, bis sich die Lunge an den erhöhten Blutfluss angepasst hat (Bridges, Lock, & Castaneda, 1990). Mit der Zeit verschließt sich die Fenestrierung

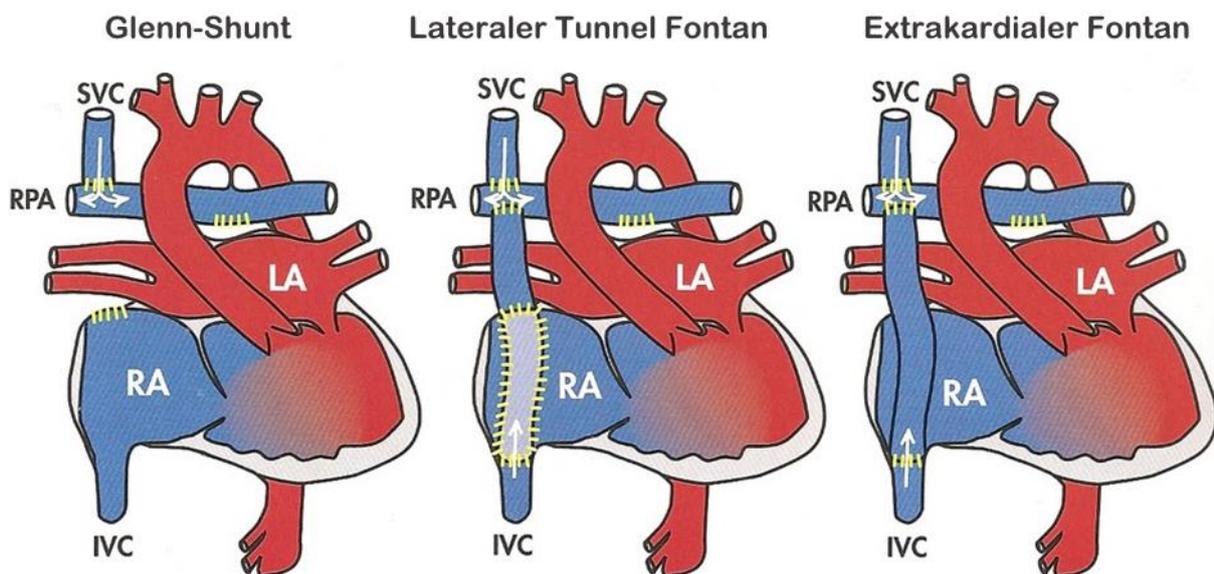


Abbildung 2: Schematische Darstellung des bidirektionalen cavopulmonalen Shunts nach Glenn sowie des Fontan-Kreislaufs mit intra-atrialem lateralem Tunnel und extrakardialem Conduit bei Univentrikulärem Herz (von links nach rechts); SVC: obere Hohlvene, IVC: untere Hohlvene, RPA: rechte Pulmonalarterie, RA: rechtes Atrium, LA: linkes Atrium

In Anlehnung an:

<http://heartdefectsforeveryone.blogspot.com/2010/04/univentricular-heart-single-ventricle.html?q=single>

von selbst oder sie wird im Intervall bei einer Herzkatheteruntersuchung verschlossen (Pihkala et al., 2016).

Durch eine erfolgreiche modifizierte Fontan-Operation sind systemarterieller und -venöser Blutfluss getrennt und es besteht keine Zyanose mehr. Das systemvenöse Blut wird ohne funktionell wirksame rechte Herzkammer direkt in den Lungenkreislauf geleitet. Hierfür reicht der zentralvenöse Druck aus, sofern der Lungengefäßwiderstand nicht zu hoch ist. Abbildung 2 zeigt schematische Darstellungen der Glenn-Anastomose sowie des Fontan-Kreislaufs mit intra-atrialem lateralen Tunnel und extrakardialen Conduit.

1.1.4. Ebstein-Anomalie

Bei diesem Herzfehler ist die Trikuspidalklappe durch überschüssiges Gewebe fehlgebildet. Der Ursprung des septalen und/oder posterioren Segels der Trikuspidalklappe ist durch eine unvollständige Ablösung vom Endokard in den rechten Ventrikel hineinverlagert (vgl. Abbildung 3). Die betroffenen Segel sind in der Regel missgestaltet, rudimentär angelegt oder fehlen, wobei die morphologischen Veränderungen eine große Variabilität zeigen. Das anteriore Segel ist meist deutlich vergrößert, entspringt aber normal am Klappenring. Durch die Veränderungen ist der

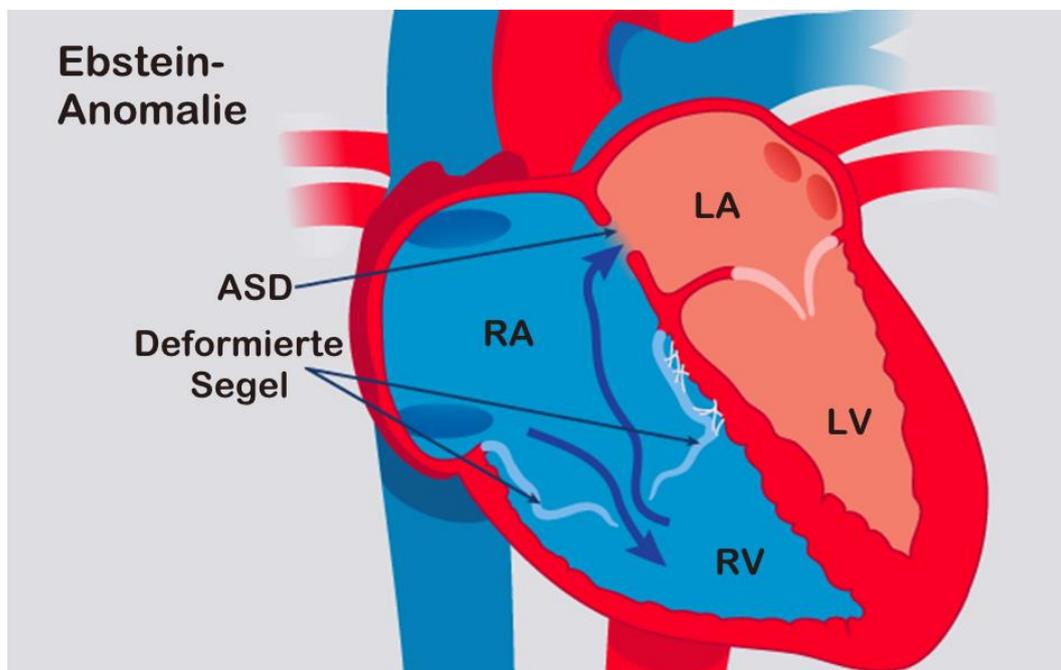


Abbildung 3: Schematische Darstellung der morphologischen Veränderungen bei der Ebstein-Anomalie; ASD: Atriumseptumdefekt

In Anlehnung an: <https://kidshealth.org/en/parents/ebstein-anomaly.html>

effektive Pumpraum der rechten Kammer initial verkleinert und die Trikuspidalklappe ist in der Regel insuffizient. Beides führt zu einer Einschränkung des pulmonalen Blutflusses und dadurch auch des Herzzeitvolumens. Im Verlauf kommt es durch das Pendelvolumen der Trikuspidalklappeninsuffizienz zudem zu einer Dilatation des rechten Restventrikels. Das aufgestaute systemvenöse Blut im rechten Vorhof kann durch in der Regel vorhandene Öffnungen im Vorhofseptum (ASD, persistierendes Foramen ovale, etc.) in den linken Vorhof abfließen. Bei entsprechenden Druckverhältnissen entsteht hierdurch ein Rechts-Links-Shunt mit zentraler Zyanose. (Schumacher, 2008a)

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Fehlbildungen und dem Patientenalter variiert auch die klinische Symptomatik. Bei hohem Schweregrad zeigt sich bereits beim Neugeborenen eine schwere, vital bedrohliche, zentrale Zyanose mit einer Letalität von etwa 50%. In den Wochen nach der Geburt nimmt der pulmonale Widerstand ab und der in der Funktion eingeschränkte rechte Ventrikel wird entlastet. Wenn das Neugeborene die kritische Phase nach der Geburt überlebt und die Pumpfunktion des rechten Ventrikels ausreicht, erholt sich das Kind, bleibt jedoch zyanotisch und leistungseingeschränkt. Ohne chirurgische Korrektur verschlechtert sich der Zustand meist zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr wieder mit zunehmender Zyanose und Leistungseinschränkung sowie gefährlichen Herzrhythmusstörungen, da sich an der fehlgebildeten Trikuspidalklappe häufig auch akzessorische Leitungsbahnen im Sinne eines Wolf-Parkinson-White-Syndroms befinden. Bei geringem Schweregrad treten Beschwerden erst in der Säuglingsperiode oder Kindheit auf. Im Vordergrund stehen hier Rechtsherzinsuffizienz und eine Neigung zu Lungenembolie und Schlaganfällen sowie das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und dem plötzlichen Herztod. Es wurden auch weitgehend beschwerdefreie Verläufe bis ins hohe Alter beschrieben. (Blum, Meyer, & Beerbaum, 2016a)

Die chirurgische Rekonstruktion der Ebstein-Anomalie basiert primär auf der Reparatur der Trikuspidalklappe mit körpereigenem Material. Die heutzutage angestrebte Rekonstruktionsmethode ist die sogenannte „Cone-Repair“ nach Silva et al. (da Silva & da Silva Lda, 2012), bei der die Segel der Trikuspidalklappe mobilisiert und zu einem Trichter (engl.: cone) geformt werden, der an seiner Basis zirkumferentiell am rechten AV-Klappenring ansetzt (siehe Abbildung 4). Eine früher häufig angewandte Methode ist die am Deutschen Herzzentrum München entwickelte „single-stitch technique“ nach Sebening zur Bildung einer monocuspiden Trikuspidalklappe (Augustin, Schmidt-Habelmann, Wotke, Meisner, & Sebening, 1997). Wenn nicht genügend Gewebe vorhanden ist, um die Klappe zu rekonstruieren oder eine Reparatur aus anderen Gründen nicht möglich ist, kann auch ein Klappenersatz erfolgen. Diese Operation wurde bereits 1963 erfolgreich durchgeführt (Cartwright et al., 1964). Eine palliative Rekonstruktion z.B. mittels modifizierter Fontan-Operation (s.o.) kann bei sehr schweren Fällen notwendig sein (Blum et al., 2016a).

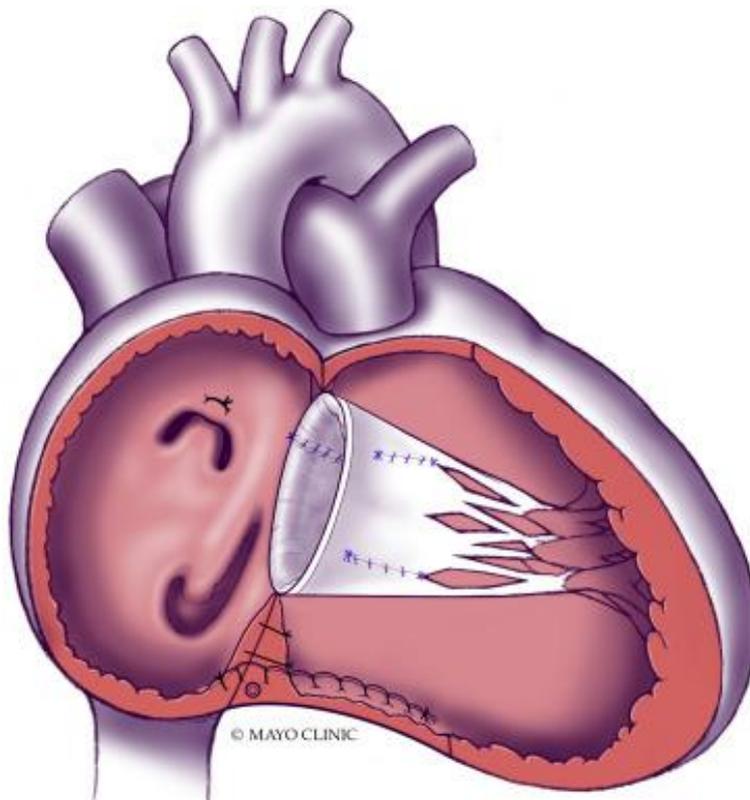


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Herzens mit Ebstein-Anomalie nach „Cone-Repair“

Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (Lizenzwerb: 22.03.2021)

Quelle: Dearani, Ebstein repair: How I do it, 2020

[https://www.jtcvstechniques.org/article/S2666-2507\(20\)30366-7/fulltext](https://www.jtcvstechniques.org/article/S2666-2507(20)30366-7/fulltext)

1.1.5. Tetralogie von Fallot

Die Tetralogie von Fallot ist mit einem Anteil von ca. 6% (Boeckel, 2020) ein relativ häufiger komplexer angeborener Herzfehler. Anders als der Name es vermuten lässt, soll diese Herzfehlbildung erstmalig von Niels Stensen im Jahre 1671 beschrieben worden sein (Evans, 2008). Benannt wurde der Fehlbildungskomplex jedoch nach Étienne-Louis Arthur Fallot, der seine klinischen und pathologischen Erkenntnisse zu diesem Herzfehler im Jahre 1888 ausführlich publizierte (Fallot, 1888).

Definitionsgemäß kommt es durch eine superior-anteriore Verlagerung des Outlet-Septums zu einer Pulmonalstenose, einem nicht restriktiven subaortalen VSD und einer Verlagerung der Aorta nach rechts über diesen VSD („reitende Aorta“). Aus diesen Veränderungen resultiert eine Druckbelastung des rechten Ventrikels, welche eine Hypertrophie desselben mit Betonung der Infundibulummuskulatur bewirkt. Durch diese Fehlbildungen wird ein Teil des systemvenösen Bluts in die Aorta gepumpt und vermischt sich mit dem sauerstoffreichen Blut des Systemkreislaufs (Rechts-Links Shunt). Eine zentrale Zyanose ist die Folge (vgl. Abbildung 5). (Weil J., Bertram H., & J.S., 2013)

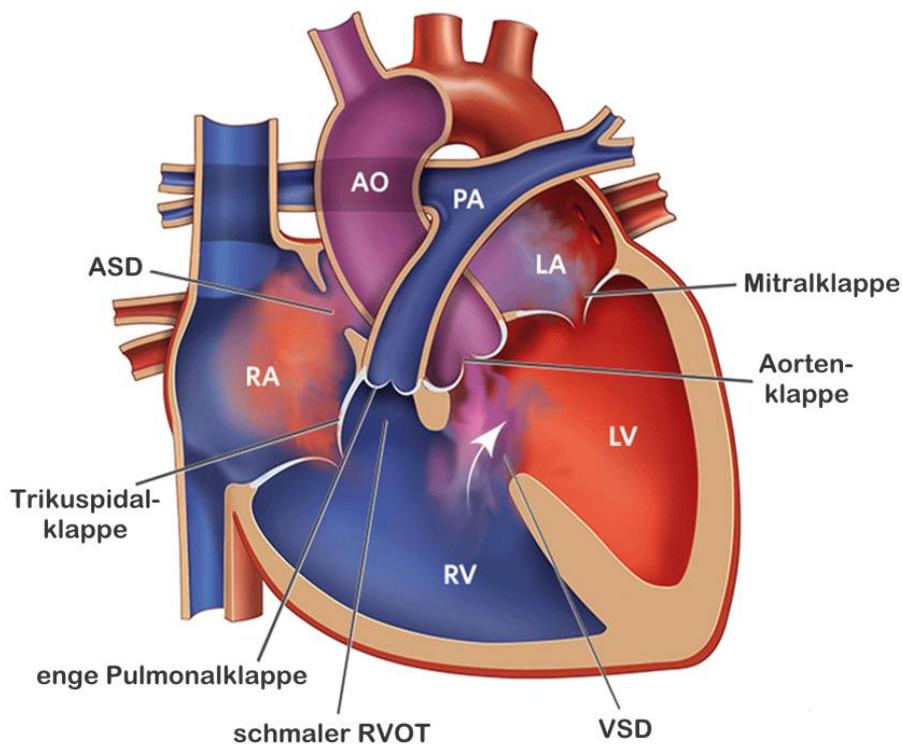


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Herzens mit der Tetralogie von Fallot und zusätzlichem ASD; AO: Aorta, PA: Pulmonalarterie, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, ASD: Atriumseptumdefekt, RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, VSD: Ventrikelseptumdefekt

In Anlehnung an: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/tetralogy-fallot>

Im Prinzip beinhaltet die chirurgische Korrektur der Tetralogie von Fallot (vgl. Abbildung 6) folgende Schritte (Schmid & Asfour, 2009): Je nach Befund werden Engstellen im Bereich des RVOT und der Pulmonalklappe beseitigt. Anschließend wird der VSD verschlossen. Sofern indiziert werden der RVOT und gegebenenfalls der Pulmonalarterienstamm mittels Patchplastik erweitert. Wenn der Pulmonalklappendurchmesser zu eng ist, so wird auch dieser im Bereich einer Kommissur angeschnitten und über einen Kunststoffpatch erweitert (transvalvuläre Patchplastik). Der Zugang zur Herzkammer erfolgte ursprünglich per rechtsseitiger Ventrikulotomie (Kirklin, Ellis, Mc, Dushane, & Swan, 1959), ist inzwischen aber auch transatrial möglich (Hudspeth, Cordell, & Johnston, 1963). Wenn eine Patcherweiterung, z.B. durch ein über dem RVOT verlaufendes Koronargefäß, nicht möglich ist, so kann die sogenannte Rastelli-Prozedur (Rastelli, 1969) durchgeführt werden (Blum, Meyer, & Beerbaum, 2016c; Schumacher, 2008b). Hierbei wird die Engstelle durch eine extrakardiale, gegebenenfalls klappentragende Prothese (Conduit) zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie umgangen.

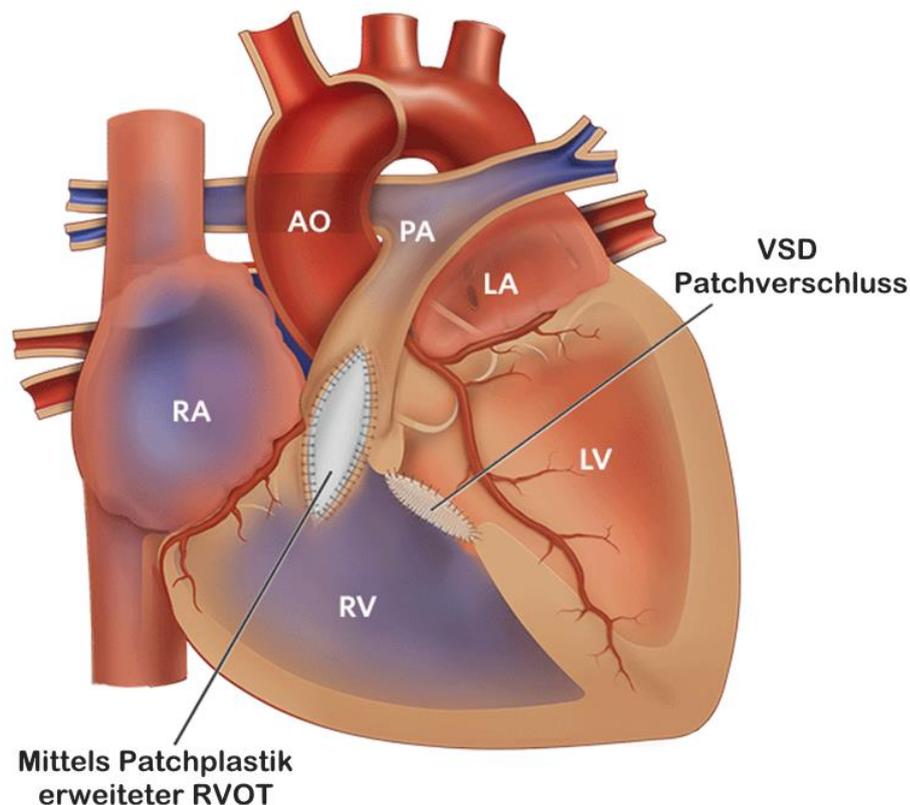


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Herzens mit reparierter Tetralogie von Fallot; AO: Aorta, PA: Pulmonalarterie, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, VSD: Ventrikelseptumdefekt, RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

In Anlehnung an: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/tetralogy-fallot>

1.1.6. Truncus arteriosus communis

Bei diesem Herzfehler persistiert der embryonale Truncus arteriosus communis als gemeinsame Ausstrombahn beider Herzkammern. Die Ventrikel kommunizieren über einen VSD und es besteht eine gemeinsame AV-Klappe (Trunkusklappe). Je nach Ausbildung des Septum aorticopulmonale und der Morphologie der großen Arterien unterscheidet man vier Unterformen nach Collet und Edwards (Collett & Edwards, 1949) beziehungsweise nach Van Praagh und Van Praagh (Van Praagh & Van Praagh, 1965), welche in Abbildung 7 zusammen mit ihrer relativen Häufigkeit nach Calder et al. (Calder et al., 1976) dargestellt wurden.

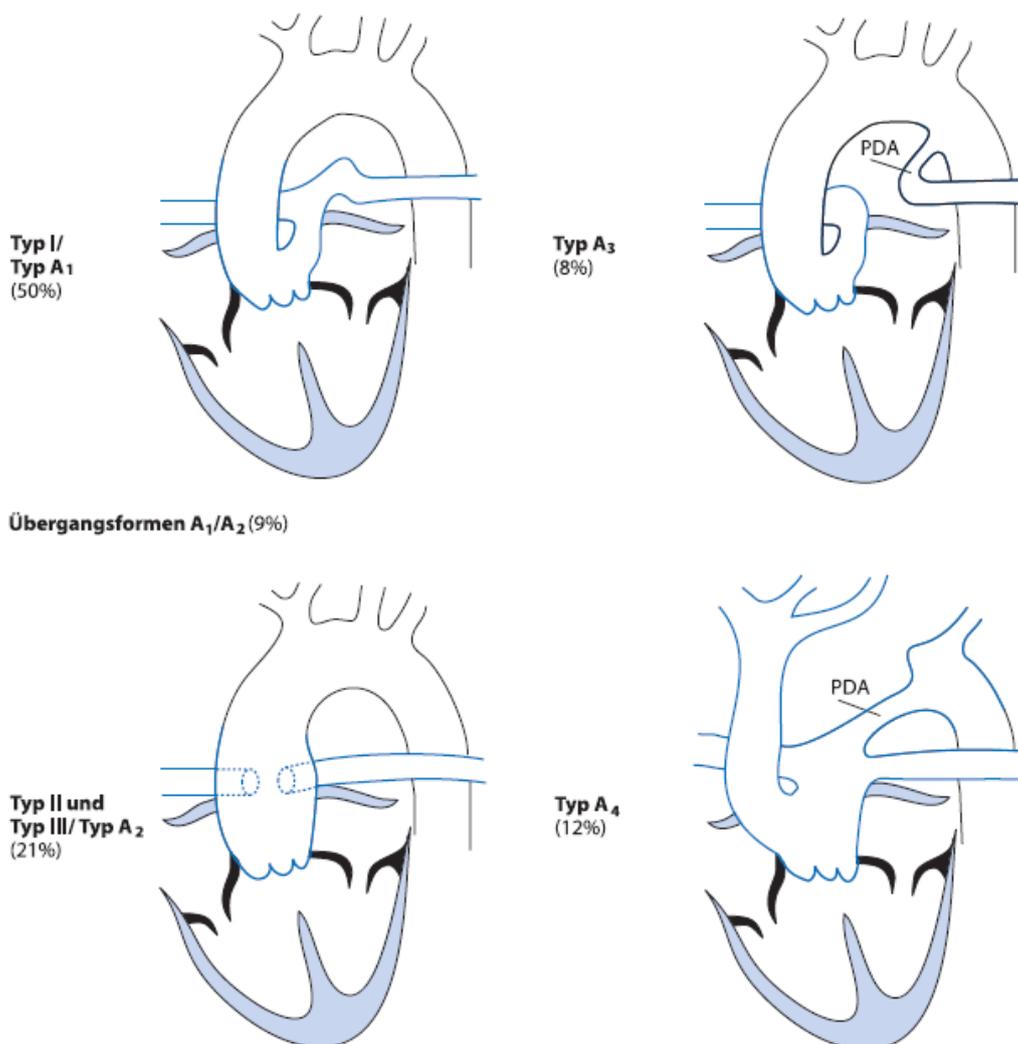


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Unterformen des Truncus arteriosus communis nach Collet und Edwards (Typ I-III) bzw. nach Van Praagh und Van Praagh (Typ A₁-A₄) und deren relative Häufigkeit nach Calder et al.; PDA: persistierender Ductus arteriosus Botalli

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature Customer Service Centre GmbH (Lizenzwerb: 22.03.2021)

Quelle: Schumacher et al. Klinische Kinderkardiologie, 4. Auflage, 2008, Seite 369

Die Blutvermischung in der gemeinsamen Ausstrombahn bedingt eine meist mild ausgeprägte zentrale Zyanose. Normalerweise fließt aufgrund des geringeren Widerstands mehr Blut in die Lungenstrombahn als in den Systemkreislauf (Links-Rechts Shunt). Somit überwiegen bei diesem Herzfehler die Symptome einer Herzinsuffizienz, sofern die Lungendurchblutung nicht durch weitere Fehlbildungen eingeschränkt wird. (Schumacher, 2008d)

Die Art der chirurgischen Rekonstruktion, sowie deren Zeitpunkt ist wesentlich von der Unterform des TAC abhängig (vgl. Abbildung 7). So sollte die Operation bei Typ A₁ und A₂ möglichst innerhalb der ersten zwei bis sechs Lebensmonate erfolgen, während bei den Typen A₃ und A₄, bei denen die Perfusion der linken Lunge beziehungsweise der unteren Körperhälfte von der Offenheit des PDA abhängt, eine Korrektur schon in den ersten beiden Lebensmonaten erfolgen sollte (Blum, Meyer, & Beerbaum, 2016e; Schumacher, 2008d). Bei den Typen A₁ - A₃ wird das fehlende Ventrikelseptum durch Kunststoffgewebe ersetzt, das schräg durch den rechten Ventrikel gezogen wird, sodass der linke Ventrikel alleinigen Anschluss zum Truncus arteriosus communis und der Trunkusklappe erhält. Wenn die Trunkusklappe defekt ist, wird diese rekonstruiert oder durch eine künstliche Klappe ersetzt. Die Pulmonalarterien beziehungsweise deren Äste werden vom Truncus arteriosus communis abgetrennt und über einen Aorten-Homograft (McGoon, Rastelli, & Ongley, 1968) oder einen klappentragenden Conduit (Rastelli, 1969) an dem rechten Ventrikel angeschlossen (siehe Abbildung 8).

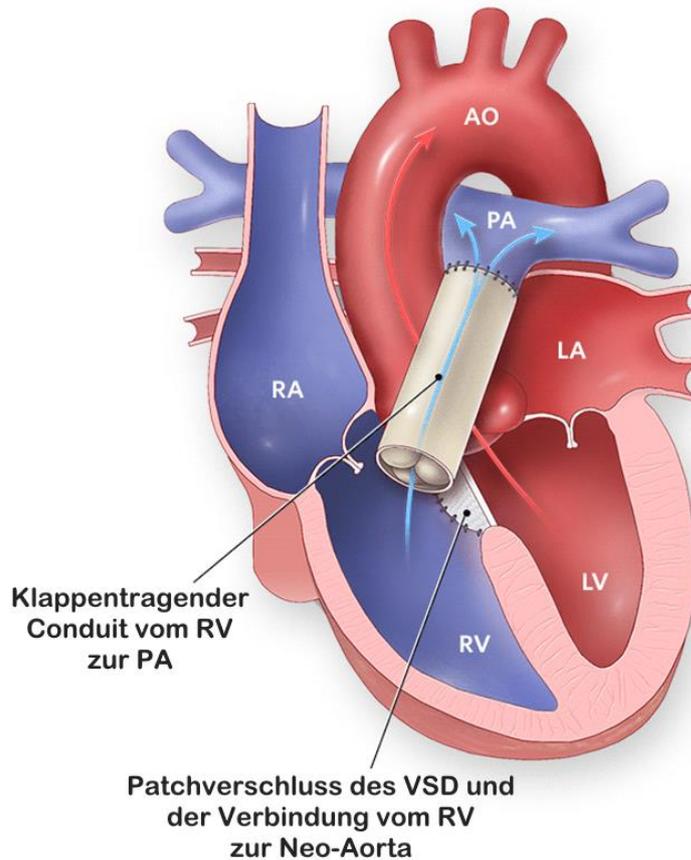


Abbildung 8: Schematische Darstellung des mittels Conduit rekonstruierten Truncus arteriosus communis; AO: Aorta, PA: Pulmonalarterie, RA: rechtes Atrium, LA: linkes Atrium, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, VSD: Ventrikelseptumdefekt;

In Anlehnung an: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/truncus-arteriosus>

Bei passenden anatomischen Verhältnissen kann in Einzelfällen auch ohne Conduit operiert werden (Lecompte et al., 1982): Die Pulmonalarterie wird von der Aorta getrennt an den rechten Ventrikel angenähert und direkt mit dem rechten Ventrikel anastomosiert. Die Pulmonalklappe wird hierbei klassischerweise als einsegelige Klappe aus Perikard gefertigt. Bei Typ A₄ ist es zunächst erforderlich den unterbrochenen Aortenbogen zu rekonstruieren (Blum et al., 2016e). War dies erfolgreich, wird der Eingriff wie oben fortgesetzt. Sollte eine anatomische Rekonstruktion nicht möglich sein, besteht auch die Option einer Fontan-Operation (Blum et al., 2016e; Hoashi, Bove, & Ohye, 2010) (vgl. Kapitel 1.1.3).

1.1.7. Transposition der großen Arterien

Bei diesem Herzfehler sind die Aorta und die Pulmonalarterie an die jeweils falschen Herzkammern angeschlossen (Abbildung 9). Das Blut zirkuliert parallel im Systemkreislauf und im Pulmonalkreislauf. Dies hat in der Embryonalzeit noch keine negativen Auswirkungen, da das Blut in der Plazenta oxygeniert wird, welche über die Umbilikalgefäße Anschluss an den Systemkreislauf findet. Erst bei der postnatalen Kreislaufumstellung entstehen die Probleme: Ohne eine suffiziente Verbindung zwischen den zwei Kreisläufen ist das Neugeborene nicht lebensfähig. Mögliche Verbindungen sind der Ductus arteriosus und das Foramen ovale, solange sie sich noch nicht nach der Geburt verschlossen haben, sowie zusätzliche Fehlbildungen wie ein ASD oder ein VSD. Durch die Verbindung kann oxygeniertes Blut in den Systemkreislauf gelangen und das Neugeborene ist trotz einer zentralen Zyanose lebensfähig. (Schumacher, 2008c)

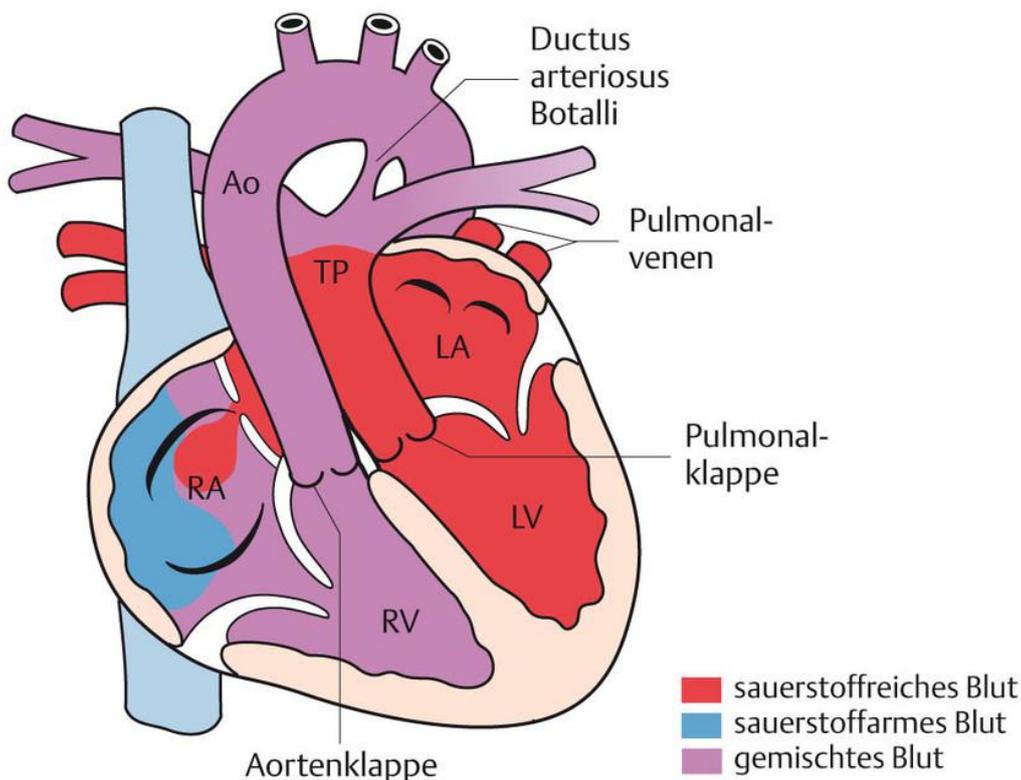


Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Herzens mit einer Transposition der großen Arterien, einem Vorhofseptumdefekt und einem offenem Ductus arteriosus Botalli; Ao: Aorta, TP: Truncus pulmonalis, LA: linker Vorhof, RA: rechter Vorhof, LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel

Mit freundlicher Genehmigung vom Georg Thieme Verlag KG (Lizenzwerb: 22.03.2021)

Quelle: Claussen, Miller, Fenchel et al., Pareto-Reihe Radiologie Herz

Liegen keine suffizienten Begleitfehlbildungen vor, so sind bereits unmittelbar nach der Geburt Notfallmaßnahmen erforderlich, um die Vermischung des Blutes sicherzustellen. Mögliche Maßnahmen sind neben der Gabe von Prostaglandin E auch die Eröffnung des Vorhofseptums mittels Ballonkatheter (Ballonatrioseptostomie) oder durch chirurgische Resektion (Atrioseptektomie). (Blum, Meyer, & Beerbaum, 2016d)

Es existieren verschiedene Möglichkeiten zur chirurgischen Korrektur. Das heutzutage bevorzugte Operationsverfahren ist die *arterielle* Switch-Operation (ASO), welche erstmals erfolgreich von Jatene et al. im Jahre 1975 durchgeführt wurde (Jatene et al., 1975). Bei dieser werden die Pulmonalarterie und die Aorta oberhalb der Taschenklappen durchtrennt und so verschoben, dass sie an die Arterienstümpfe der richtigen Herzkammern angenäht werden können. Zusätzlich werden die Koronararterien mit ihren Koronarostien und angrenzender Aortenwand von der alten Aorta herausgeschnitten und in die neue Aorta eingnäht. Die entstandenen Lücken in der alten Aorta (neue Pulmonalarterie) werden mit patienteneigenem Perikard gedeckt. Begleitfehlbildungen wie ASD oder VSD werden bei bestehender Operationsindikation simultan verschlossen. Durch diesen Eingriff münden die Herzkammern in die korrekten großen Arterien und die Koronararterien sind an die Aorta angeschlossen (Abbildung 10).

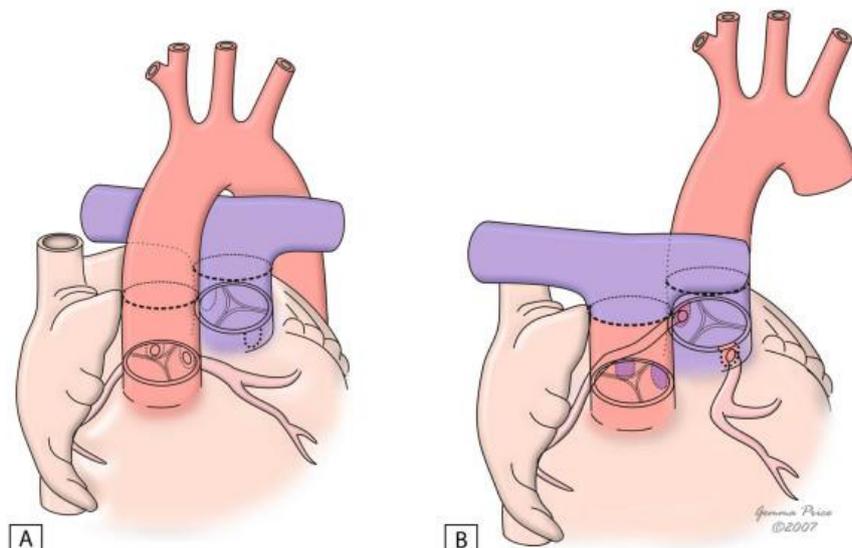


Abbildung 10: Schematische Darstellung eines Herzens mit einer Transposition der großen Arterien vor (A) und nach der Arteriellen Switch-Operation (B)

Quelle (Open Access): Martins und Castela, Transposition of the great arteries, 2008

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851735/#:~:text=Transposition%20of%20the%20great%20arteries%20\(TGA\)%2C%20also%20referred%20to,ratio%201.5%20to%203.2%3A1.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851735/#:~:text=Transposition%20of%20the%20great%20arteries%20(TGA)%2C%20also%20referred%20to,ratio%201.5%20to%203.2%3A1.)

Bei der *atrialen* Switch-Operation nach Senning-Brom (Quaegebeur, Rohmer, & Brom, 1977; Senning, 1959) oder Mustard (Mustard, 1964) werden - im Gegensatz zur arteriellen Switch-Operation - die vertauschten Ansätze der großen Arterien belassen. Stattdessen wird im Vorhof eine Trennwand geschaffen, die den Blutfluss von den Hohlvenen zur Mitralklappe (Pulmonalkreislauf) und von den Pulmonalvenen zur Trikuspidalklappe (Systemkreislauf) leitet. Das Vorhofseptum wird hierbei entfernt. Ein zusätzlich bestehender VSD wird, sofern indiziert, simultan verschlossen. Das Blut fließt somit von den Hohlvenen über den linken Ventrikel in die Lungenstrombahn und von den Lungenvenen über den rechten Ventrikel in die Aorta (siehe Abbildung 11).

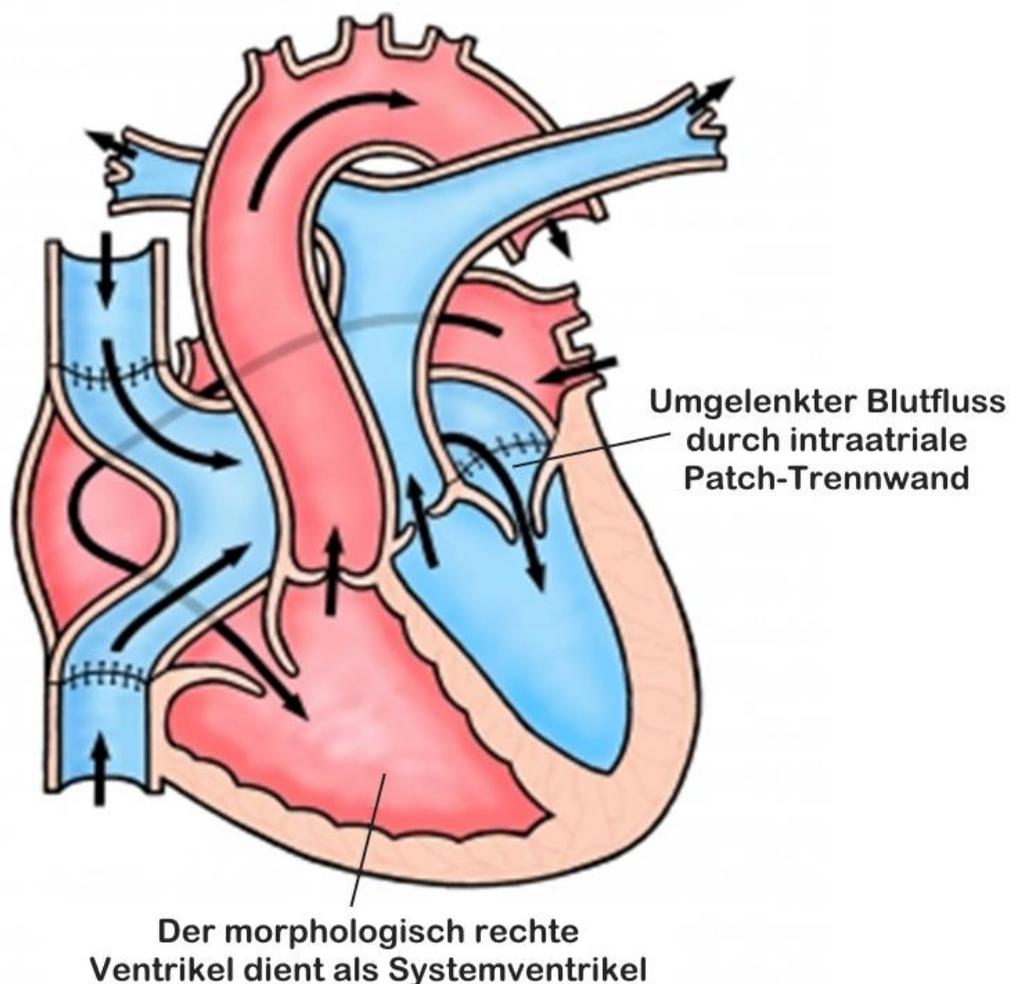


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines Herzens mit einer Transposition der großen Arterien nach Atrialer Switch-Operation

Mit Modifikationen und freundlicher Genehmigung von Leeds Teaching Hospitals NHS Trust

Quelle: <https://leedscongenitalhearts.com/adult/conditions/view/4/19/transposition-of-the-great-arteries-the-atrial-switch-mustard-or-senning-procedure>

Seltener, vor allem bei Begleitfehlbildungen wie Obstruktionen im rechten oder linken Ausflusstrakt oder bei anatomischer Unmöglichkeit oben genannter Verfahren, kommen weitere Rekonstruktionsverfahren zum Einsatz. Hierzu zählen unter anderem erneut die Rastelli-Operation (Rastelli, 1969) (vgl. Kapitel 1.1.5. und 1.1.6.), die REV-Prozedur (Korrektur auf Ventrikelebene; franz.: „Réparation à l'étage ventriculaire“) (Lecompte et al., 1982) und die Damus-Kaye-Stansel-Operation (Kaye, 1975; PS., 1975; Stansel, 1975).

1.1.8. Substrate maligner ventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern

Aufgrund der Heterogenität der angeborenen Herzfehler wurden auch mehrere verschiedene Pathomechanismen nachgewiesen, welche zu tachykarden Herzrhythmusstörungen führen können.

Akzessorische Leitungsbahnen sind insbesondere bei der Ebstein-Anomalie häufig, lassen sich jedoch auch gehäuft bei Univentrikulären Herzen finden. Es wurde geschätzt, dass bei 15-25% der Ebstein-Patienten eine oder mehrere akzessorische Leitungsbahnen vorliegen (Khairy, 2019). Diese Leitungsbahnen können AV-Reentry-Tachykardien herbeiführen oder bewirken, dass Vorhofftachykardien, welche bei Ebstein-Patienten im Mittel eine Prävalenz von 33% haben sollen (Hernandez-Madrid et al., 2018), relativ ungehemmt auf die Kammern übergeleitet werden. Durch diese hohen Kammerfrequenzen kann insbesondere bei einem vorgeschädigten Ventrikel Kammerflimmern ausgelöst werden (Dreifus, Haiat, Watanabe, Arriaga, & Reitman, 1971). Es wurde beschrieben, dass das Vorliegen von mehreren akzessorischen Bahnen auch bei asymptomatischen Patienten mit einem hohen Risiko für den plötzlichen Herztod einher geht (Pappone et al., 2004).

Bei der chirurgischen Rekonstruktion von angeborenen Herzfehlern können durch die Eröffnung des Herzens und die Installation von prothetischem Material myokardiale Narben entstehen. Dieses Narbengewebe prädestiniert unter anderem zur Entstehung von Makro-Reentry-Tachykardien, welche je nach Eingriffsart im Vorhof oder in der Kammer auftreten können. (Hernandez-Madrid et al., 2018)

Die Rekonstruktion der Tetralogie von Fallot erfolgt klassischerweise über eine Ventrikulotomie. Es konnte gezeigt werden, dass das dadurch entstehende Narbengewebe anhaltende ventrikuläre Tachykardien auslösen kann (Chinushi et al., 1995; Horton et al., 1997; Misaki et al., 1994; Stevenson, Delacretaz, Friedman, & Ellison, 1998). Durch neuere chirurgische Verfahren, zum Beispiel die Rechtsventrikuläre Infundibulum-schonende Reparatur mittels Atrio- und Pulmotomie (Morales, Zafar, & Fraser, 2009), kann die Ventrikulotomie umgangen werden und es wird angenommen, dass hierdurch das Arrhythmie-Risiko gesenkt werden kann (Sfyridis et al., 2013). (Maury et al., 2017)

Bei der Rekonstruktion der Transposition der großen Arterien mittels atrialer Switch-Operation entstehen großen Narben im Vorhof und der morphologisch rechte Ventrikel wird zum Systemventrikel umfunktioniert. Es wurde beschrieben, dass durch diese Veränderungen atriale Arrhythmien zu Kammerflimmern degenerieren und so einen plötzlichen Herztod bedingen können (Kammeraad et al., 2004). Eine Hypothese diesbezüglich war, dass es durch die hohe Herzfrequenz zu ischämisch bedingten ventrikulären Arrhythmien kommen kann (Khairy, 2017). Dies werde durch eine für diesen Herzfehler typische inadäquate hämodynamische Antwort auf Tachykardien begünstigt. Außerdem sei der systemische rechte Ventrikel insbesondere bei druckbedingter Hypertrophie und nur einer versorgenden rechten Herzkranzarterie für Ischämien prädispositioniert. Diese Hypothese konnte durch Autopsien plötzlich verstorbenen Patienten mit systemischem rechten Ventrikel bestärkt werden, bei denen akute Myokardinfarkte und chronische subendotheliale ischämische Läsionen im Bereich des rechten Ventrikels nachgewiesen wurden, obwohl keine koronare Herzkrankheit vorlag (Chaix, Chergui, Leduc, & Khairy, 2019).

1.2. Spiroergometrie

Der Begriff „Spiroergometrie“ besteht aus zwei Anteilen: „Ergometrie“, ein diagnostisches Verfahren zur Leistungsmessung, und der Vorsilbe „Spiro-“, welche vom lateinischen Wort für „atmen“ („spirare“) stammt. Es wird also die Atmung des Patienten im Rahmen einer körperlichen Belastungsuntersuchung analysiert.

Für die Belastung des Patienten stehen neben verschiedenen Spezialergometern heutzutage im Wesentlichen zwei Ergometer-Arten zur Verfügung: Fahrrad- und Laufbandergometer. Während das Laufbandergometer vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika gebräuchlich ist, wird in Europa vornehmlich das Fahrradergometer verwendet. Beide Typen eignen sich ähnlich gut zur Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit, die Ergebnisse der jeweiligen Methoden lassen sich jedoch nicht direkt miteinander vergleichen, weshalb für Verlaufsuntersuchungen stets die gleiche Ergometer-Art verwendet werden sollte. (Haber, 2013)

Im Folgenden soll hauptsächlich auf die Belastung mittels Fahrradergometer eingegangen werden.

Die Leistung des Patienten wird in Watt (W) angegeben und aus der überwundenen Bremskraft und der Drehzahl des Ergometers errechnet. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass nur ca. 20-22% der vom Körper bereitgestellten Energie in mechanische Leistung, die vom Ergometer gemessen werden kann, umgesetzt wird. Zusätzlich werden Vitalparameterkontrollen (Herzfrequenz, Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung) sowie Elektrokardiogramm-Aufzeichnungen (EKG) fortlaufend durchgeführt. (Haber, 2013)

Der Ablauf der Belastung wird als Ergometrieprotokoll bezeichnet und beinhaltet eine Belastung mit langsam ansteigendem Schweregrad, welche zu einer symptomlimitierten individuellen Ausbelastung führt, bei der die Untersuchung terminiert wird. Diese Symptome können subjektiv (z.B. Erschöpfung, Luftnot) oder objektiv (z.B. Rhythmusstörungen, ausgeprägte ST-Hebung/-Senkung) sein. Der zunehmende Schweregrad wird durch zunehmende Bremskraft bei konstanter Drehzahl bewirkt, wodurch die Leistung steigt. Unterschieden werden das Stufen- und das Rampenprotokoll. Beim klassischen Stufenprotokoll wird in immer gleichen Zeitabständen (Stufendauer: üblicherweise 2 min) die Leistung um den immer

gleichen Betrag (Stufenhöhe: z.B. 25 W) erhöht bis es zur Ausbelastung kommt. Die Stufenhöhe kann, je nach erwarteter Leistungsfähigkeit, herauf- oder herabgesetzt werden, bleibt jedoch während der gesamten Untersuchung konstant. Im Gegensatz hierzu erfolgt die Belastungszunahme bei dem Rampenprotokoll kontinuierlich, also stufenlos. Das bringt den Nachteil mit sich, dass die Messwerte keinem bestimmten submaximalen Leistungswert zugeordnet werden können, wodurch die Bestimmung verträglicher Leistungsgrenzen, zum Beispiel im Kontext einer Belastungshypertonie, erschwert werden. (Haber, 2013)

Abbildung 12 illustriert die Unterschiede des Rampen- und Stufenprotokolls schematisch.

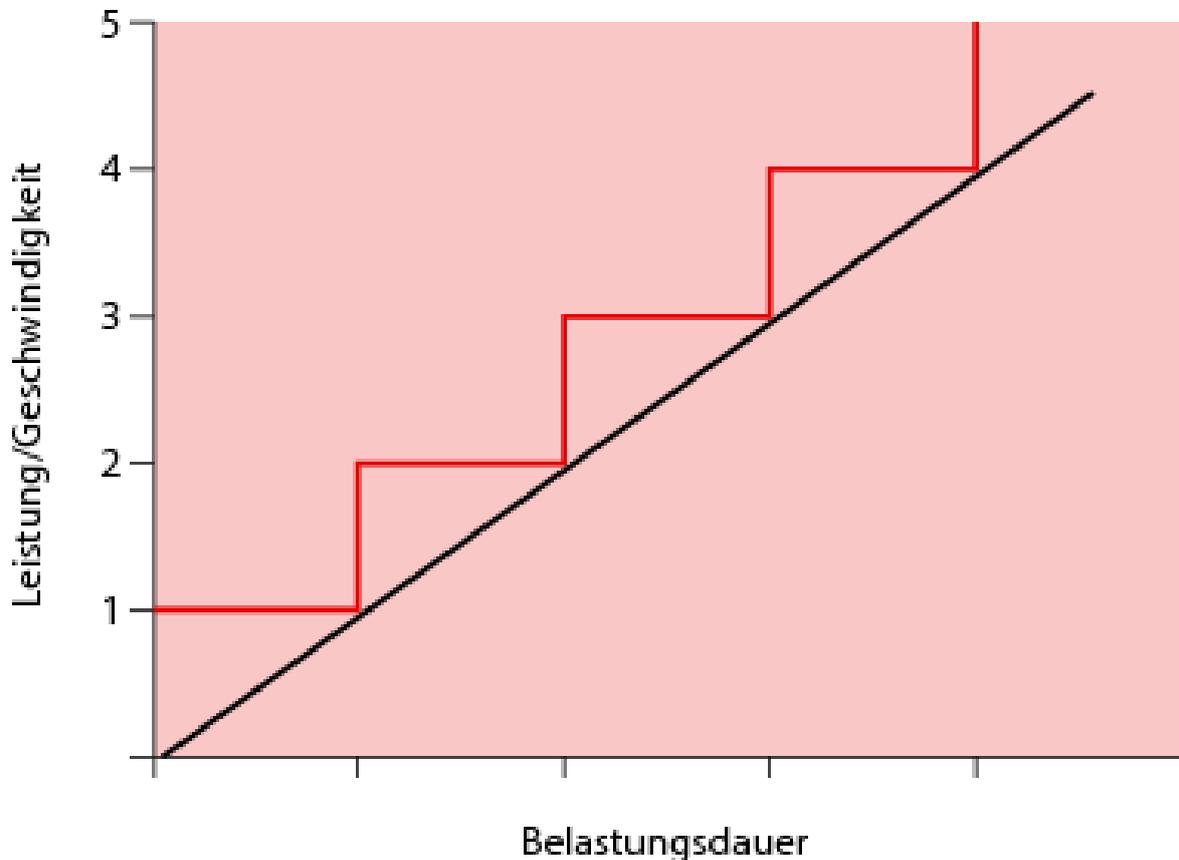


Abbildung 12: Schema eines Rampen- (schwarze Linie) und Stufenprotokolls (rote Linie) bei einer Belastungsuntersuchung

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature Customer Service Centre GmbH (Lizenzwerb 22.03.2021)

Quelle: Güllich und Krüger, Sport - Das Lehrbuch für das Sportstudium, 2013, Seite 173

Bei den spiroergometrischen Messwerten werden Werte unterschieden, die direkt gemessen werden (primäre Messwerte) und diejenigen, die aus den primären Messwerten errechnet werden (abgeleitete Messwerte). Streng genommen werden bei der Spiroergometrie nur drei respiratorische Werte direkt bestimmt: Der Atemfluss

und die Partialdrücke der Atemluft von Sauerstoff (pO_2) und Kohlenstoffdioxid (pCO_2). Hieraus werden sekundär die Konzentrationsdifferenzen von Sauerstoff (ΔO_2) und Kohlenstoffdioxid (ΔCO_2) von Ein- und Ausatemluft sowie die Atemfrequenz (f) bestimmt. Von diesen Parametern können eine Vielzahl an Messwerten abgeleitet werden. Im Folgenden wird auf eine Auswahl eingegangen. (Wonisch, 2015)

Die Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) errechnet sich aus dem Atemminutenvolumen ($\dot{V}E$) und der ΔO_2 und wird üblicherweise in ml/min angegeben. Sie ist ein Marker für den Energieumsatz im Körper und korreliert dementsprechend proportional mit der bei der Spiroergometrie erbrachten Leistung. Während der Belastung steigt die $\dot{V}O_2$ linear an und erreicht bei der symptomlimitierten Ausbelastung ihren Höhepunkt. Wird hierbei ein „leveling off“, also ein Gleichbleiben der maximalen $\dot{V}O_2$ trotz weiterer Erhöhung der Leistung, erreicht, so wird dieser Maximalwert $\dot{V}O_{2max}$ genannt. Wird ein „leveling off“ nicht erreicht, wie es häufig bei Patienten mit Herzschwäche oder komplexen CHD der Fall ist, so wird vom Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2peak}$) gesprochen. (Haber, 2013)

Die $\dot{V}O_{2max}$ beziehungsweise $\dot{V}O_{2peak}$ ist ein zuverlässiges Maß der maximalen Leistungsfähigkeit der sogenannten Sauerstoffkette, welche Atmung, Kreislauf und oxidativen Muskelstoffwechsel beinhaltet. Da diese Werte von mehreren anthropometrischen Variablen beeinflusst werden, ist deren Darstellung als relative Größe (z.B. $\dot{V}O_2$ pro Körpergewicht: ml/min/kg) üblich. (Kurt, 1994)

Bei zunehmender Belastungsintensität wird die benötigte Energie neben dem aeroben Stoffwechsel auch anaerob über Milchsäuregärung bereitgestellt. Das entstehende Laktat wird vom Muskel über das Blut in Organe (z.B. Herz, Leber, Niere) transportiert, wo es oxidativ abgebaut wird. Hierdurch kann die limitierte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur durch die oxidative Kapazität der Organe erweitert werden. Wird die Leistung weiter gesteigert übertrifft ab einem speziellen Punkt die Laktatproduktion die Laktatelimination und das Laktat akkumuliert (Netto-Laktatproduktion). Dieser Punkt wird als anaerobe Schwelle (engl.: „anaerobic threshold“; AT) bezeichnet. (Haber, 2013)

Die AT kann neben der Messung von Laktatspiegeln auch anhand der Atemgase ermittelt werden (Beaver, Wasserman, & Whipp, 1986): Da die Netto-Laktatproduktion Kohlenstoffdioxid (CO_2) aus dem Bikarbonatpuffer freisetzt, welches abgeatmet wird, führt dies zu einem plötzlichen steileren Anstieg der CO_2 -Abgabe über die Atemluft ($\dot{V}\text{CO}_2$) sowie des $\dot{V}\text{E}$. Trägt man die $\dot{V}\text{CO}_2$ gegen die $\dot{V}\text{O}_2$ auf, so lässt sich die ventilatorische AT durch die zu diesem Zeitpunkt bestehende $\dot{V}\text{O}_2$ definieren ($\dot{V}\text{O}_{2\text{at}}$). Diese Methode wird auch „V-Slope“ genannt (vgl. Abbildung 13).

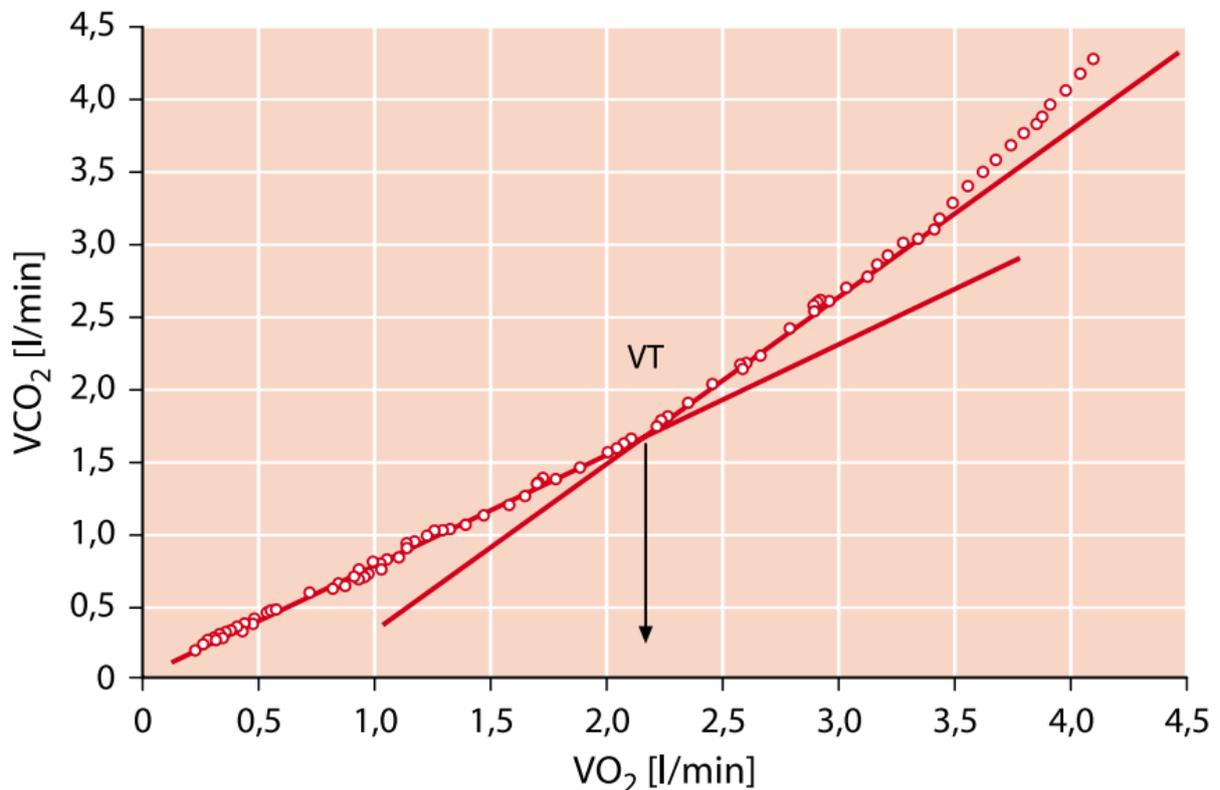


Abbildung 13: Beispiel der „V-Slope“-Methode zur Ermittlung der ventilatorischen anaeroben Schwelle bei Spiroergometrie; $\dot{V}\text{CO}_2$: Kohlenstoffdioxidabgabe, $\dot{V}\text{O}_2$: Sauerstoffaufnahme; VT: ventilatorische anaerobe Schwelle

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature Customer Service Centre GmbH (Lizenzwerb 22.03.2021)

Quelle: Güllich und Krüger, Sport - Das Lehrbuch für das Sportstudium, 2013, Seite 177

Die respiratorische Austauschrate (RER), eine dimensionslose Zahl, beschreibt das Verhältnis von $\dot{V}CO_2$ zu $\dot{V}O_2$. Dieser Quotient variiert nach den Anteilen der Energieträger am Stoffwechsel. Chemisch gesehen beträgt die RER bei der Verstoffwechslung von Fettsäuren 0,7, von Proteinen 0,8 und von Kohlenhydraten 1,0. In der Regel wird vorwiegend eine Mischung aus Kohlenhydraten und Fettsäuren verstoffwechselt, was eine Ruhe-RER von ca. 0,8 ergibt. Da der Anteil der Kohlenhydrate am Energiestoffwechsel physiologischerweise bei Belastung zunimmt, steigt hierbei auch die RER. Zu beachten ist, dass die RER bei der Spiroergometrie auch Werte über 1,0 aufweisen kann, da auch ein Anstieg der $\dot{V}CO_2$ durch anaeroben Stoffwechsel (siehe oben) oder Hyperventilation die RER erhöht. (aus der Fünten, Faude, Skorski, & Meyer, 2013)

Die $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope ist definiert als die Steigung (engl.: slope) der graphisch aufgetragenen Messwerte von $\dot{V}E$ und $\dot{V}CO_2$ im Laufe der Spiroergometrie (vgl. Abbildung 14). Sie beschreibt das Ausmaß der Ventilation, das aufgewendet wird, um das bei Belastung anfallende CO_2 abzuatmen. Sie ist somit ein Parameter mit der sich die Atemeffizienz objektivieren lässt. (Mezzani, 2017)

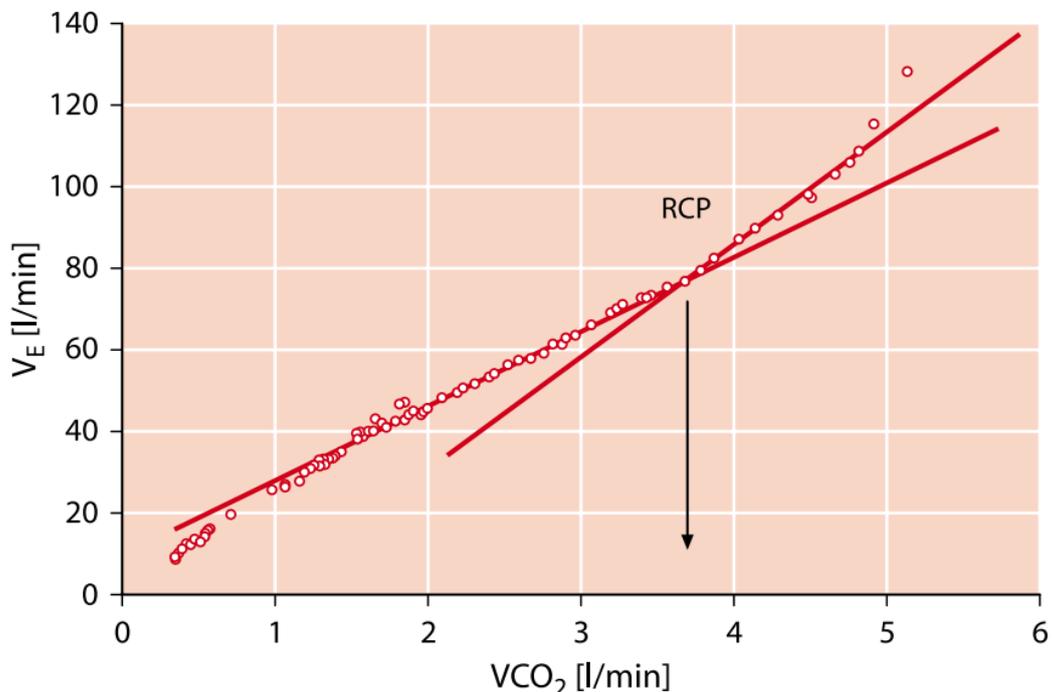


Abbildung 14: Beispiel der graphischen Bestimmung des RCP bei Spiroergometrie; $\dot{V}CO_2$: Kohlenstoffdioxidabgabe, $\dot{V}E$: Atemminutenvolumen; RCP: Respiratorischer Kompensationspunkt

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature Customer Service Centre GmbH (Lizenzwerb 22.03.2021)

Quelle: Güllich und Krüger, Sport - Das Lehrbuch für das Sportstudium, 2013, Seite 177

Ab einem Punkt der Belastung jenseits der AT nimmt die Laktatazidose zusätzlichen Einfluss auf den Atemantrieb und bewirkt einen weiteren Anstieg des $\dot{V}E$. Dieser Punkt wird als Respiratorischer Kompensationspunkt (RCP) bezeichnet (Wonisch, 2015). Da dieser CO_2 -unabhängige Atemantrieb die $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope zusätzlich erhöhen und somit die Atemeffizienz insgesamt schlechter darstellen würde, werden die nicht linear verlaufenden Werte jenseits des RCP (vgl. Abbildung 14) - sofern dieser erreicht wird - klassischerweise nicht für die Bestimmung der $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope verwendet (Habedank et al., 1998).

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Die Studie umfasste eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern, bei denen zwischen Januar 2009 und Dezember 2014 am Deutschen Herzzentrum in München eine Spiroergometrie durchgeführt wurde. Der Sinn dieser Studie war es herauszufinden, ob spiroergometrische Messungen schwere arrhythmische Ereignisse innerhalb eines Intervalls von 3 Jahren nach der Untersuchung vorhersagen können. Falls mehrere Spiroergometrien erfolgten, wurde die aktuellste Untersuchung verwendet. Es wurden Patienten mit den folgenden komplexen Herzfehlern eingeschlossen: Univentrikuläres Herz (UVH), Ebstein-Anomalie (EBS), Tetralogie von Fallot (TOF), Truncus arteriosus communis (TAC) und Transposition der großen Arterien (TGA). Bei Patienten mit TGA wurde zwischen der Arteriellen Switch-Operation (TGA ASO) und der Senning/Mustard-Prozedur (TGA SM) unterschieden. Patienten mit einer abweichenden Rekonstruktion der TGA wurden von der Studie ausgeschlossen.

Alle eingeschlossenen Patienten stimmten schriftlich der anonymen Publikation Ihrer Daten zu. Aufgrund der streng retrospektiven Natur dieser Studie wurde auf ein Ethikvotum verzichtet.

2.2. Spiroergometrie

Die Patienten wurden in aufrecht sitzender Position auf einem Fahrradergometer belastet. Das Protokoll bestand aus einer Aufwärmzeit von 3 Minuten ohne Belastung, gefolgt von einer 8- bis 12-minütigen Belastungsphase und einer Nachtretphase von 2-3 Minuten bei 5-20 Watt. Die Belastung erfolgte unter einer rampenförmig zunehmenden Arbeitslast von 10, 15 oder 20 Watt pro Minute bis zur Erschöpfung oder Symptomen welche einen Abbruch rechtfertigen. Der höchste 30-Sekunden-Mittelwert der Sauerstoffaufnahme unter Belastung wurde als $\dot{V}O_{2peak}$ definiert. Die Abschätzung der $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope erfolgte manuell unter Ausschluss der Werte jenseits des RCP. (Hock et al., 2018; Muller, Hess, & Hager, 2014)

2.3. Datenerhebung

Zum Zeitpunkt der Spiroergometrie wurden die folgenden Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), $\dot{V}O_{2peak}$, $\dot{V}O_{2at}$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope, respiratorische Austauschrate und periphere Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Leistungsspitze (RERmax, SpO₂max). Es wurden Patientenakten sowie Langzeit-EKG-, ICD-, Herzschrittmacher- und Eventrecorder-Befunde innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren nach Spiroergometrie gesichtet. Der primäre Endpunkt war das Überleben ohne schweres Herzrhythmusereignis (SAE). Zu diesen Ereignissen wurden der plötzliche Herztod, der überlebte plötzliche Herztod, angemessene Entladungen oder antitachykardes Pacing (ATP) eines ICD, symptomatische ventrikuläre Tachykardien (VT), welche zu einer Synkope führten oder eine Krankenhausaufnahme begründeten, und mittels Langzeit-EKG, Eventrecorder, Schrittmacher oder ICD dokumentierte nicht-anhaltende oder anhaltende VT (nsVT, sVT) gezählt. Falls innerhalb der Nachbeobachtungszeit eine Herztransplantation (HTX) erfolgte, wurde die Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der HTX beendet. In Anlehnung an die „ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures“ (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data et al., 2006) wurden VTs als Breitenkomplextachykardien ohne Genese im Vorhof definiert, sofern diese mehr als drei Schläge in Folge anhielten. Triplets, welche nach ACC/AHA/HRS-Definition die kürzeste nsVT darstellen, wurden nicht als SAE gewertet und somit nicht in die Analyse aufgenommen. VT mit einer Laufzeit von weniger als 30 Sekunden wurden als nsVT definiert und als sVT, wenn sie 30 Sekunden oder länger anhielten. Auch wenn nsVT nicht immer mit klinisch relevanten Symptomen einhergehen, sind sie dennoch mit einem erhöhten Risiko für anhaltende ventrikuläre Tachykardien und dem plötzlichen Herztod bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und Patienten mit CHD assoziiert (Doctor et al., 2021; Khairy et al., 2008; Koyak et al., 2013; Mitra & Buxton, 1993). Somit wurden sie zu der Gruppe der SAE gezählt. Nicht gewertet wurden Krankenhausaufenthalte ohne sichere Dokumentation einer akuten VT, Synkopen mit anderen wahrscheinlicheren Ursachen als VT sowie Synkopen ohne kompletten Bewusstseinsverlust.

2.4. Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgte mittels SPSS (Version 25.0, IBM Corporation). Kategorieale Variablen wurden als Zahlen (N/n) und Prozentwerte ausgedrückt. Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) und bei fehlender Normalverteilung als Mediane mit Interquartilabstand (IQR) formuliert. Die Normalität der Werteverteilung wurde mittels visueller Analyse von Histogrammen der jeweiligen Variablen bestimmt. Die Homogenität der Varianzen wurde mittels Lavene-Test überprüft. ANOVA (A), Welch-ANOVA (wA), Kruskal-Wallis (KW) und Pearson Chi-Quadrat (χ^2) Tests wurden verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen der angeborenen Herzfehler aufzudecken. Sofern nicht anderweitig definiert, beziehen sich alle Vergleiche auf den Mittelwert des gesamten eingeschlossenen Patientenkollektivs. Um der Alphafehler-Kumulierung bei Mehrfachtestung entgegenzuwirken, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt.

Univariable und rückwärtsgerichtete schrittweise multivariable Logistische Regressions Modelle wurden verwendet, um Parameter zu identifizieren, welche mit schweren Herzrhythmusereignissen korrelierten. Variablen mit p-Werten unter 0,10 in der univariablen Analyse wurden für die multivariable Analyse erwogen (Einschluss-Grenze, $p = 0,05$; Ausschluss-Grenze, $p = 0,10$). Ein weiteres Auswahlkriterium für die multivariable Analyse war die Unabhängigkeit der Variablen zueinander, welche mittels Pearson- und Spearman-Rho-Korrelationsanalyse (PCC, SRCC) bestimmt wurde. Falls zwei Variablen mit einem Korrelationskoeffizienten von größer als 0,70 korrelierten, wurde diejenige mit dem größeren p-Wert in der univariablen Analyse von der multivariablen logistischen Regression ausgeschlossen. Die Ergebnisse wurden als Odds-Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Um den prognostischen Wert der Variablen zu evaluieren, wurden „receiver operating characteristic“ (ROC) -Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) mit 95%-KI präsentiert. Des Weiteren wurde die ROC-Analyse genutzt, um mögliche Grenzwerte mit hoher Sensitivität und Spezifität zu ermitteln. Hierfür wurde der Youden-Index ($YI = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) herangezogen. Um das Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse darzustellen, wurden Kaplan-Meier Kurven generiert, wobei zum Zeitpunkt Null die

Spiroergometrie erfolgte. Die statistische Signifikanz des Kaplan-Meier Schätzers wurde mittels Log-Rank Test nachgewiesen.

Allgemein wurde bei p-Werten unter 0,05 die statistische Signifikanz angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs

Die Verteilung der Patienteneigenschaften zum Zeitpunkt der Spiroergometrie ist in Tabelle 1 aufgeführt. Es wurden 1194 Patienten, davon 663 männlich, in die Studie eingeschlossen. Die zugrundeliegende Diagnose war in 205 Fällen UVH, in 135 Fällen EBS, in 469 Fällen TOF, in 51 Fällen TAC, in 149 Fällen TGA ASO und in 185 Fällen TGA SM. 49 Patienten mit TGA wurden aufgrund von abweichender chirurgischer Rekonstruktion nicht in die Studie eingeschlossen. Bei der Spiroergometrie betrug das mediane Alter 25,9 (IQR 17,4 - 34,6) Jahre, die mediane Körpergröße 168 (IQR 160 - 175) cm, das mittlere Körpergewicht $64,7 \pm 18,6$ kg und der mediane BMI 22,4 (IQR 19,8 – 25,6) kg/m².

Es zeigte sich, dass die TGA ASO Subgruppe signifikant mehr und die TOF Subgruppe signifikant weniger männliche Patienten enthielt als der Durchschnitt. Des Weiteren waren signifikante Unterschiede bei Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI zu erkennen, wobei UVH und TGA ASO Patienten eher jünger und kleiner waren sowie einen geringeren BMI hatten und EBS und TGA SM Patienten eher älter und größer waren und einen höheren BMI aufwiesen.

	Gesamt	UVH	EBS	TOF	TAC	TGA ASO	TGA SM	P-Wert
Geschlecht männlich [n/N(%)]	663/1194 (55,5)	118/205 (57,6)	60/135 (44,4)	235/469 (50,1)	31/51 (60,8)	105/148 (70,3)	114/186 (61,8)	<0,001 [χ^2]
Alter [Median(IQR)]	25,9 (17,4-34,6)	22,7 (13,1-30,8)	37,1 (24,9-48,2)	26,2 (18,5-35,9)	23,5 (16,1-28,4)	16,2 (13,3-19,4)	31,0 (27,1-36,5)	<0,001[KW]
Körpergewicht in kg [Mittelwert \pm SD]	$64,7 \pm 18,6$	$58,1 \pm 19,8$	$70,6 \pm 16,6$	$65,0 \pm 18,7$	$63,1 \pm 21,8$	$57,4 \pm 17,1$	$72,8 \pm 13,4$	<0,001[wA]
Körpergröße in cm [Median(IQR)]	168 (160-175)	165 (153-173)	170 (164-176)	168 (160-175)	164 (156-174)	167 (156-176)	172 (165-177)	<0,001[KW]
BMI in kg/m ² [Median(IQR)]	22,4 (19,8-25,6)	21,2 (17,9-24,4)	24,1 (20,9-26,9)	22,79 (20,0-25,6)	22,2 (19,9-25,1)	20,7 (17,9-22,3)	24,2 (21,9-27,1)	<0,001[KW]

Tabelle 1: Patienteneigenschaften zum Zeitpunkt der Spiroergometrie gesamt und gruppiert nach Herzfehlern; UVH: Univentrikuläres Herz, EBS: Ebstein-Anomalie, TOF: Tetralogie von Fallot, TAC: Truncus arteriosus communis, TGA ASO: Transposition der großen Arterien nach Arterieller Switch-Operation, TGA SM: Transposition der großen Arterien nach Senning/Mustard-Prozedur, IQR: Interquartilabstand, SD: Standardabweichung, χ^2 : Pearson Chi-Quadrat, KW: Kruskal-Wallis, wA: Welch-ANOVA

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten Spiroergometrien, sowie deren Verteilung unter den verschiedenen Herzfehlern. 1075 Patienten (90,0%) wurden komplett ausbelastet, hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen ($p = 0,866$; χ^2 -Test). Bei 66 Patienten konnte die SpO_2max und bei 41 Patienten die $\dot{V}O_{2at}$ nicht sicher bestimmt werden. Diese Variablen wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Herzfehlern. $\dot{V}O_{2peak}$ und $\dot{V}O_{2at}$ waren bei der Subgruppe der TGA ASO am größten und bei EBS am kleinsten. UVH-Patienten wiesen im Mittel die geringste Atemeffizienz auf und hatten die niedrigste periphere Sauerstoffsättigung bei Spitzenbelastung. Des Weiteren zeigten sich geringe Unterschiede der RERmax zwischen den Herzfehler-Subgruppen.

	Gesamt	UVH	EBS	TOF	TAC	TGA ASO	TGA SM	P-Wert
$\dot{V}O_{2peak}$ in ml/min/kg [Median(IQR)]	26,8 (21,3-33,3)	25,7 (19,8-32,2)	23,1 (18,4-28,9)	26,9 (21,5-33,2)	28,0 (23,4-33,5)	37,2 (29,4-43,5)	24,6 (20,5-29,4)	<0,001[KW]
$\dot{V}O_{2at}$ in ml/min/kg [Median(IQR)]	16,0 (12,4-20,1)	15,7 (11,8-20,4)	13,3 (10,7-16,8)	16,2 (12,5-19,9)	17,1 (12,8-20,3)	20,3 (17,0-25,0)	14,5 (12,1-17,2)	<0,001[KW]
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope [Median(IQR)]	28,1 (25,4-31,5)	31,9 (29,1-35,0)	28,8 (25,7-33,1)	26,8 (24,3-29,7)	27,4 (25,0-29,9)	26,5 (24,5-28,8)	29,1 (26,2-32,1)	<0,001[KW]
RERmax [Mittelwert \pm SD]	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	0,001[A]
SpO_2max in % [Median(IQR)]	94,0 (91,0-97,0)	89,0 (84,0-92,0)	97,0 (93,8-98,0)	95,5 (93,0-98,0)	96,0 (93,0-97,0)	96,0 (94,0-98,0)	93,0 (90,0-95,0)	<0,001[KW]

Tabelle 2: Spiroergometrie-Ergebnisse gesamt und gruppiert nach Herzfehlern; UVH: Univentrikuläres Herz, EBS: Ebstein-Anomalie, TOF: Tetralogie von Fallot, TAC: Truncus arteriosus communis, TGA ASO: Transposition der großen Arterien nach Arterieller Switch-Operation, TGA SM: Transposition der großen Arterien nach Senning/Mustard-Prozedur, $\dot{V}O_{2peak}$: Spitzen-Sauerstoffaufnahme, $\dot{V}O_{2at}$: Anaerobe Schwelle, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope: Geschätzte Atemeffizienz, RERmax: Respiratorische Austauschrate zur Leistungsspitze, SpO_2max : periphere Sauerstoffsättigung zur Leistungsspitze, IQR: Interquartilabstand, SD: Standardabweichung, χ^2 : Pearson Chi-Quadrat, KW: Kruskal-Wallis, A: ANOVA

In Tabelle 3 ist der Anteil von elektrophysiologischen Implantaten (ICD, Schrittmacher, Eventrecorder) sowie der im Nachuntersuchungsintervall durchgeführten Langzeit-EKGs dargestellt. Während des Beobachtungsintervalls wurden 27 Schrittmacher und 17 ICD implantiert, wobei fünf ICD-Implantationen Upgrades von vorbestehenden Schrittmachern darstellten. Insgesamt hatten 42 Patienten (3,5%) im Zeitraum der Nachbeobachtung einen ICD, 16 hiervon waren mit einem Schrittmacher kombiniert. Von diesen 42 ICD wurden 13 primärprophylaktisch und 29 sekundärprophylaktisch implantiert. Herzschrittmacher ohne ICD-Funktion waren bei 130 Patienten vorhanden. Bei drei Patienten wurde ein Eventrecorder eingesetzt. Patienten mit UVH hatten einen signifikant höheren Anteil an elektrophysiologischen Implantaten (UVH 25,4% vs. Nicht-UVH 12,4%, $p < 0,001$, χ^2 -Test) und insbesondere Schrittmachern (UVH 23,9% vs. Nicht-UVH 8,2%, $p < 0,001$, χ^2 -Test). Bei 445 Patienten (38,1%) wurden während der Nachbeobachtung ein oder mehrere Langzeit-EKGs durchgeführt, wobei dieser Anteil bei UVH-Patienten am größten war (UVH 52,2% vs. Nicht-UVH 34,2%, $p < 0,001$, χ^2 -Test).

	Gesamt	UVH	EBS	TOF	TAC	TGA ASO	TGA SM	P-Wert
Elektrophysiologisches Implantat [n/N(%)]	175/1194 (14,7)	52/205 (25,4)	26/135 (19,3)	51/469 (10,9)	2/51 (3,9)	7/148 (4,7)	37/186 (19,9)	<0,001[χ^2]
Schrittmacher [n/N(%)]	130/1194 (10,9)	49/205 (23,9)	24/135 (17,8)	21/469 (4,5)	1/51 (2,0)	4/148 (2,7)	31/186 (16,7)	<0,001[χ^2]
ICD [n/N(%)]	26/1194(2,2)	2/205(1,0)	2/135(1,5)	17/469(3,6)	0/51(0,0)	1/148(0,7)	4/186(2,2)	0,109[χ^2]
ICD&Schrittmacher [n/N(%)]	16/1194 (1,3)	1/205 (0,5)	0/135 (0,0)	11/469 (2,3)	0/51 (0,0)	2/148 (1,4)	2/186 (1,1)	0,197[χ^2]
Eventrecorder [n/N(%)]	3/1194(0,0)	0/205(0,0)	0/135(0,0)	2/469(0,4)	1/51(2,0)	0/148(0,0)	0/186(0,0)	0,145[χ^2]
Langzeit-EKG [n/N(%)]	455/1194 (38,1)	107/205 (52,2)	58/135 (43,0)	157/469 (33,5)	17/51 (33,3)	29/148 (19,6)	87/186 (46,8)	<0,001[χ^2]

Tabelle 3: Elektrophysiologische Implantate und im Nachuntersuchungsintervall durchgeführte Langzeit-EKGs gesamt und gruppiert nach Herzfehlern; UVH: Univentrikuläres Herz, EBS: Ebstein-Anomalie, TOF: Tetralogie von Fallot, TAC: Truncus arteriosus communis, TGA ASO: Transposition der großen Arterien nach Arterieller Switch-Operation, TGA SM: Transposition der großen Arterien nach Senning/Mustard-Prozedur, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, χ^2 : Pearson Chi-Quadrat

3.2. Aufgetretene schwere Herzrhythmusereignisse

Bei 1101 Patienten (92,2%) wurde die dreijährige Nachbeobachtung vollendet, wobei dieser Anteil bei Patienten mit TOF im Vergleich zu den anderen Herzfehlern signifikant kleiner war (TOF 89,3% vs. Nicht-TOF 94,1%, $p < 0,001$, χ^2 -Test). Es blieb unklar, ob das Ausbleiben der Nachsorgeuntersuchungen durch einen Mangel an Symptomen, nicht dokumentiertes Versterben oder andere Gründe bedingt war.

Während der Nachbeobachtung starben 27 Patienten (2,3%). Bei zwei Patienten wurde ein plötzlicher Herztod diagnostiziert, 16 Patienten starben an anderen Ursachen als dem plötzlichen Herztod und bei 9 Patienten blieb die Todesursache unbekannt. EBS-Patienten zeigten die höchste Mortalität im Nachsorgeintervall (EBS 6,7% vs. Nicht-EBS 1,6%, $p < 0,001$, χ^2 -Test) und die Todesursache war häufiger unbekannt (EBS 3,0% vs. Nicht-EBS 0,5%, $p < 0,001$, χ^2 -Test). Eine Herztransplantation wurde bei drei Patienten - jeweils ein Patient mit UVH, EBS und TGA SM - durchgeführt.

Schwere Herzrhythmusereignisse nach obiger Definition wurden bei 97 der 1194 eingeschlossenen Patienten (8,1%) während des Nachbeobachtungsintervalls festgestellt. Hiervon waren durch Schrittmacher, ICD, Eventrecorder oder Langzeit-EKG dokumentierte nsVT am häufigsten vertreten (7,0%). Die längsten nsVT der individuellen Patienten hielten im Mittel 21,63 ($\pm 29,69$) Schläge in Folge an. Bei acht Patienten wurden sVT aufgezeichnet. Jeweils ein Patient aus der EBS- und TOF-Subgruppe erlitt einen plötzlichen Herztod. Bei sechs Patienten konnte der plötzliche Herztod durch kardiopulmonale Reanimation (CPR) abgewendet werden. Elf Patienten wurden aufgrund einer akuten Kammertachykardie stationär aufgenommen und 14 erlitten eine Synkope mit hohem Verdacht auf oder mit Nachweis einer akuten Kammertachykardie.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung des Auftretens der schweren Herzrhythmusereignisse im dreijährigen Nachuntersuchungsintervall zwischen den Herzfehlern. Es zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Herzfehlertypen, es zeichnete sich jedoch ein Trend zum relativ gehäuftem Auftreten von schweren Herzrhythmusereignissen bei Patienten mit EBS ab (EBS 11,1% vs. Gesamt 8,1%, $p=0,291$, χ^2 -Test).

	Gesamt	UVH	EBS	TOF	TAC	TGA ASO	TGA SM	P-Wert
SAE [n/N(%)]	97/1194 (8,1)	18/205 (8,8)	15/135 (11,1)	41/469 (8,7)	1/51 (2,0)	8/149 (5,4)	14/185 (7,6)	0,291[χ^2]
SCD-Äquivalent [n/N(%)]	15/1194 (1,3)	2/205 (1,0)	3/135 (2,2)	8/469 (1,7)	0/51 (0,0)	1/149 (0,7)	1/185 (0,5)	0,588[χ^2]
SCD [n/N(%)]	2/1194 (0,2)	0/205 (0,0)	1/135 (0,7)	1/469 (0,2)	0/51 (0,0)	0/148 (0,0)	0/186 (0,0)	0,593[χ^2]
Überlebter SCD [n/N(%)]	6/1194 (0,5)	1/205 (0,5)	1/135 (0,7)	2/169 (0,4)	0/51 (0,0)	1/149 (0,7)	1/185 (0,5)	0,990[χ^2]
ICD-ATP [n/N(%)]	8/1194 (0,7)	2/205 (1,0)	1/135 (0,7)	5/469 (1,1)	0/51 (0,0)	0/149 (0,0)	0/185 (0,0)	0,549[χ^2]
angemessene ICD-Entladung [n/N(%)]	6/1194 (0,5)	1/205 (0,5)	1/135 (0,7)	4/469 (0,9)	0/51 (0,0)	0/149 (0,0)	0/185 (0,0)	0,661[χ^2]
Hospitalisation/Synkope [n/N(%)]	21/1194 (1,8)	2/205 (1,0)	2/135 (1,5)	13/469 (2,8)	0/51 (0,0)	2/149 (1,3)	2/185 (1,1)	0,400[χ^2]
Hospitalisation [n/N(%)]	11/1194 (0,9)	1/205 (0,5)	1/135 (0,7)	7/469 (1,5)	0/51 (0,0)	1/149 (0,7)	1/185 (0,5)	0,697[χ^2]
Synkope [n/N(%)]	14/1194 (1,2)	1/205 (0,5)	2/135 (1,5)	8/469 (1,7)	0/51 (0,0)	1/149 (0,7)	2/185 (1,1)	0,695[χ^2]
Dokumentierte sVT/nsVT [n/N(%)]	83/1194 (7,0)	17/205 (8,3)	12/135 (8,9)	33/469 (7,0)	1/51 (2,0)	7/149 (4,7)	13/185 (7,0)	0,481[χ^2]
Dokumentierte sVT [n/N(%)]	8/1194 (0,7)	2/205 (1,0)	1/135 (0,7)	4/469 (0,9)	0/51 (0,0)	0/149 (0,0)	1/185 (0,5)	0,859[χ^2]
Dokumentierte nsVT [n/N(%)]	82/1194 (6,9)	17/205 (8,3)	12/135 (8,9)	32/469 (6,8)	1/51 (2,0)	7/149 (4,7)	13/185 (7,0)	0,475[χ^2]

Tabelle 4: Schwere Herzrhythmusereignisse im Nachuntersuchungsintervall gesamt und gruppiert nach Herzfehlern; UVH: Univentrikuläres Herz, EBS: Ebstein-Anomalie, TOF: Tetralogie von Fallot, TAC: Truncus arteriosus communis, TGA ASO: Transposition der großen Arterien nach Arterieller Switch-Operation, TGA SM: Transposition der großen Arterien nach Senning/Mustard-Prozedur, SAE: Schweres Herzrhythmusereignis, SCD: Plötzlicher Herztod, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, ATP: Antitachykardes Pacing, sVT: anhaltende ventrikuläre Tachykardie, nsVT: nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie, χ^2 : Pearson Chi-Quadrat

3.3. Klinische Variablen mit Assoziation zu schweren Herzrhythmusereignissen

Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Analysen wurden in Tabelle 5 zusammengefasst.

Variable	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Patienteneigenschaften						
Alter [pro Jahr Zunahme]	1,046	1,030-1,063	<0,001	1,029	1,009-1,049	0,004
Körpergewicht [pro 1kg Zunahme]	1,018	1,007-1,030	0,002			
Körpergröße [pro 1cm Zunahme]	1,019	1,002-1,037	0,030			
BMI [pro 1kg/m ² Zunahme]	1,069	1,025-1,115	0,002			
Geschlecht [weiblich]	1,107	0,725-1,692	0,639			
Spiroergometrie						
$\dot{V}O_2$ peak [pro 1ml/min/kg Abnahme]	1,078	1,048-1,107	<0,001	1,052	1,018-1,086	0,002
$\dot{V}O_2$ at [pro 1ml/min/kg Abnahme]	1,098	1,050-1,148	<0,001			
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope [pro 1 Zunahme]	1,005	0,968-1,043	0,797			
RERmax [pro 1 Zunahme]	1,741	0,199-15,214	0,616			
SpO ₂ max [pro 1% Abnahme]	1,005	0,970-1,042	0,767			
Angeborene Herzfehler						
UVH	1,088	0,635-1,864	0,758			
EBS	1,685	0,935-3,035	0,083			
TOF	1,170	0,761-1,798	0,474			
TAC	0,206	0,028-1,507	0,120			
TGA ASO	0,617	0,292-1,302	0,205			
TGA SM	0,831	0,452-1,528	0,551			

Tabelle 5: Klinische Parameter mit Korrelation zu schweren Herzrhythmusereignissen in Univariable und Multivariable Logistischer Regressionsanalyse; OR: Odds-Ratio, KI: Konfidenzintervall, BMI: Body-Mass-Index, $\dot{V}O_2$ peak: Spitzen-Sauerstoffaufnahme, $\dot{V}O_2$ at: Anaerobe Schwelle, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope: Geschätzte Atemeffizienz, RERmax: Respiratorische Austauschrate zur Leistungsspitze, SpO₂max: periphere Sauerstoffsättigung zur Leistungsspitze, UVH: Univentrikuläres Herz, EBS: Ebstein-Anomalie, TOF: Tetralogie von Fallot, TAC: Truncus arteriosus communis, TGA ASO: Transposition der großen Arterien nach Arterieller Switch-Operation, TGA SM: Transposition der großen Arterien nach Senning/Mustard-Prozedur; Die Variablen $\dot{V}O_2$ at und Körpergewicht wurden von der multivariablen Analyse ausgeschlossen.

Klinische Variablen mit einer Assoziation zu schweren Herzrhythmusereignissen in der multivariablen Analyse waren das Alter bei Spiroergometrie (OR 1,029; 95%-KI: 1,009 - 1,049; $p=0,004$) und $\dot{V}O_2$ peak (OR 0,951; 95%-KI: 0,921 - 0,982; $p=0,002$). Das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Spiroergometrie korrelierte mit dem BMI (PCC: 0,89; $p<0,001$; SRCC: 0,89; $p<0,001$) und der Körpergröße (PCC: 0,78; $p<0,001$; SRCC: 0,74; $p<0,001$) zum Zeitpunkt der Spiroergometrie und wurde von der multivariablen Analyse ausgeschlossen. $\dot{V}O_{2at}$ korrelierte mit $\dot{V}O_2$ peak (PCC: 0,83; $p<0,001$; SRCC: 0,83; $p<0,001$) und wurde ebenfalls von der multivariablen Analyse ausgeschlossen. BMI und Körpergröße zum Zeitpunkt der Spiroergometrie korrelierten in der univariablen Analyse mit dem primären Endpunkt, beeinflussten in der multivariablen Analyse jedoch nicht das Risiko für selbigen. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope, RERmax, SpO₂max, Geschlecht und die Art des angeborenen Herzfehlers korrelierten in diesem logistischen Regressionsmodell allesamt nicht signifikant mit den schweren Herzrhythmusereignissen im Nachbeobachtungsintervall (vgl. Tabelle 5).

3.4. Der prädiktive Wert von $\dot{V}O_2$ peak und des Patientenalters

Die ROC-Kurven-Analyse zeigte, dass $\dot{V}O_2$ peak (AUROC 0,687; 95%-KI: 0,631 - 0,743; $p < 0,001$) und das Patientenalter (AUROC 0,659; 95%-KI: 0,602 - 0,715; $p < 0,001$) unabhängig voneinander das Risiko schwerer Herzrhythmusereignisse im Nachsorgeintervall vorhersagen konnten (Abbildung 15). Es konnten ebenfalls mögliche Grenzwerte für $\dot{V}O_2$ peak und das Patientenalter ermittelt werden. Diese waren 24,9 ml/min/kg (YI 0,318; Sensitivität 0,702; Spezifität 0,616) und 26,2 Jahre (YI 0,242; Sensitivität 0,711; Spezifität 0,531).

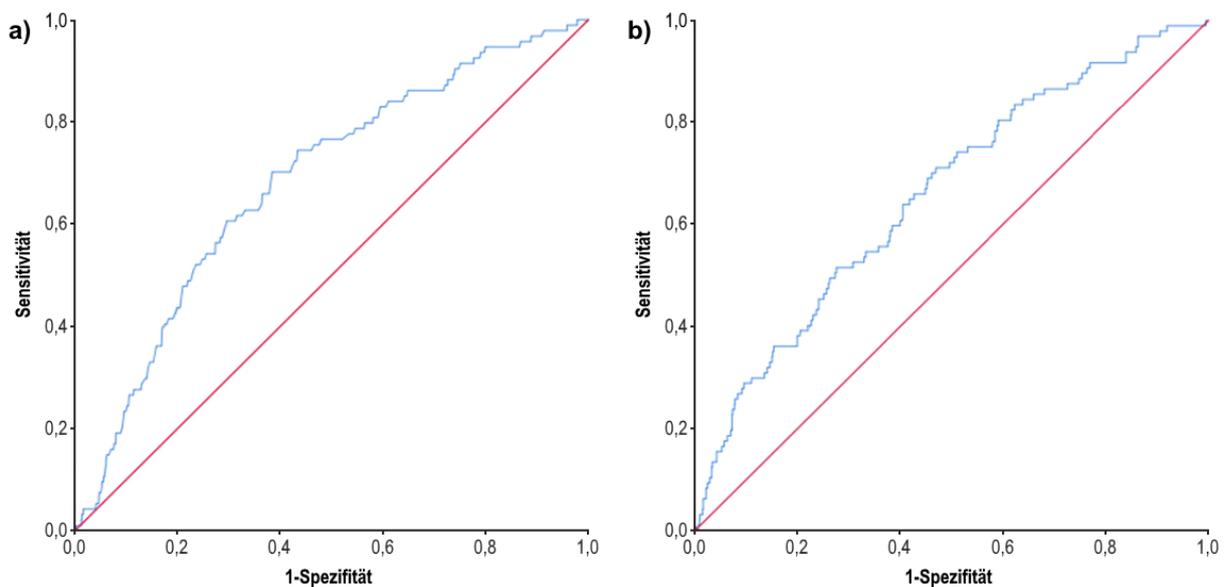


Abbildung 15: ROC-Kurven zur Vorhersage von schweren Herzrhythmusereignissen bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern mittels $\dot{V}O_2$ peak (a) und dem Alter bei Spiroergometrie (b); ROC: Receiver-Operating-Curve, $\dot{V}O_2$ peak: Spitzen-Sauerstoffaufnahme

3.5. Vorhersage des Überlebens ohne schwere Herzrhythmusereignisse durch $\dot{V}O_2$ peak und Patientenalter

Das SAE-freie Überleben in Abhängigkeit von $\dot{V}O_2$ peak und dem Patientenalter wurde in den Abbildungen 16a bis 16f dargestellt.

Obwohl sich zwischen den dritten und vierten Quartilen der $\dot{V}O_2$ peak keine deutlichen Unterschiede im SAE-freien 3-Jahres-Überleben zeigten (viertes Quartil 96,1% vs. drittes Quartil 95,8%), korrelierten in den unteren drei Quartilen niedrigere $\dot{V}O_2$ peak-Werte mit einem geringeren SAE-freien Überleben (drittes Quartil 95,8% vs. zweites Quartil 90,7% vs. erstes Quartil 82,2%) (Abbildung 16a).

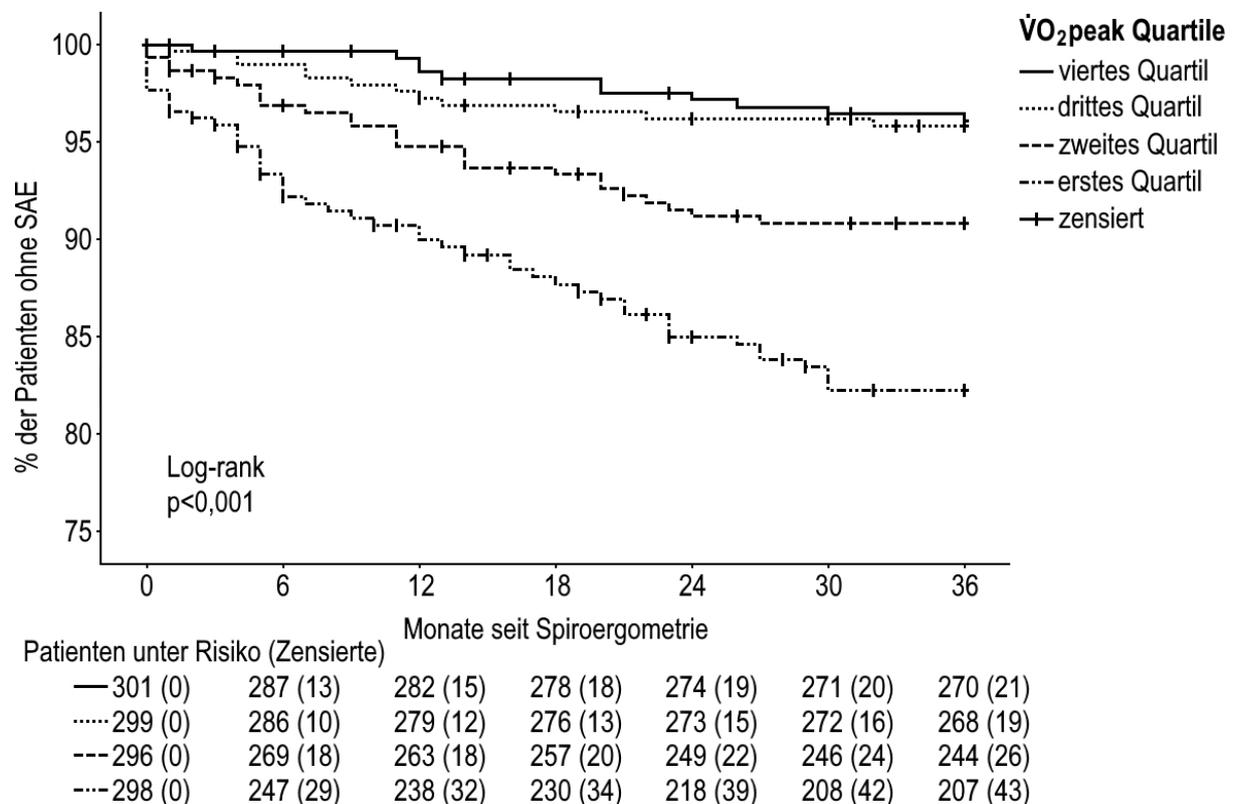


Abbildung 16a: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch die Quartile der $\dot{V}O_2$ peak; $\dot{V}O_2$ peak: Spitzen-Sauerstoffaufnahme, SAE: schweres Herzrhythmusereignis

Patienten, die den $\dot{V}O_2$ peak-Grenzwert von 24,9 ml/min/kg erreichten oder übertrafen, hatten seltener schwere Herzrhythmusereignisse im 3-jährigen Nachbeobachtungsintervall als Patienten die den Grenzwert nicht erreichten (95,8% vs. 85,1%) (Abbildung 16b).

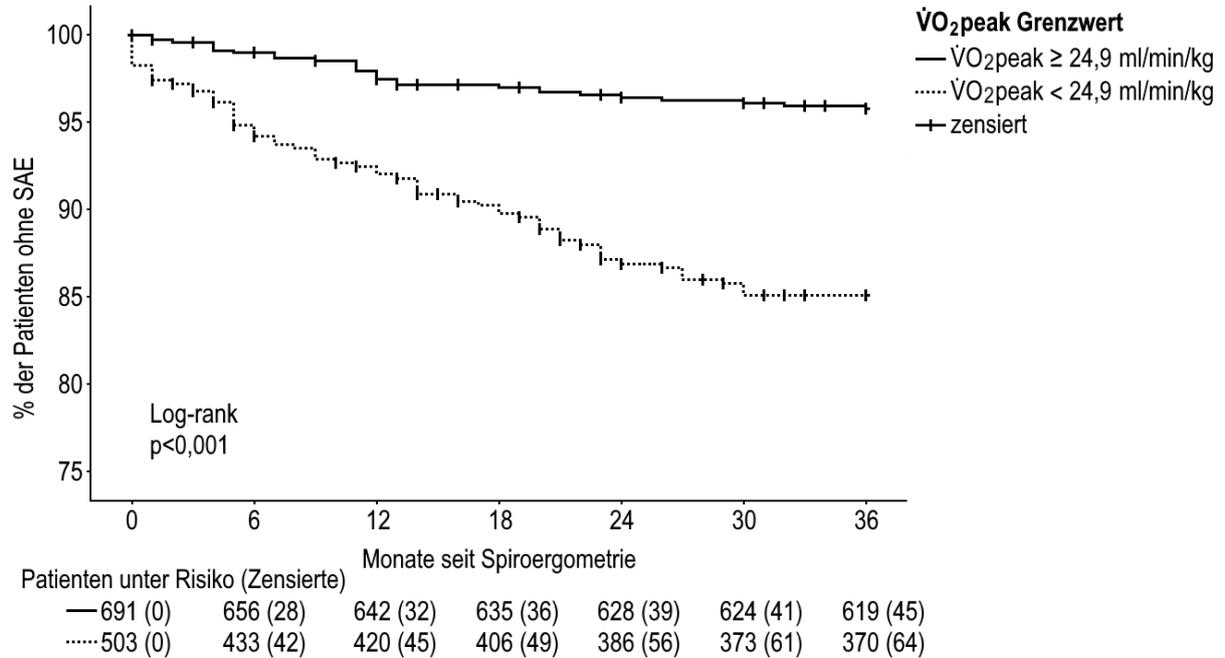


Abbildung 16b: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch den ROC-Grenzwert von $\dot{V}O_2$ peak (24,9 ml/min/kg); $\dot{V}O_2$ peak: Sauerstoffaufnahme zur Leistungsspitze, SAE: schweres Herzrhythmusereignis

Höheres Alter korrelierte im Bereich aller Quartile mit einem verminderten SAE-freien 3-Jahres-Überleben (Abbildung 16c).

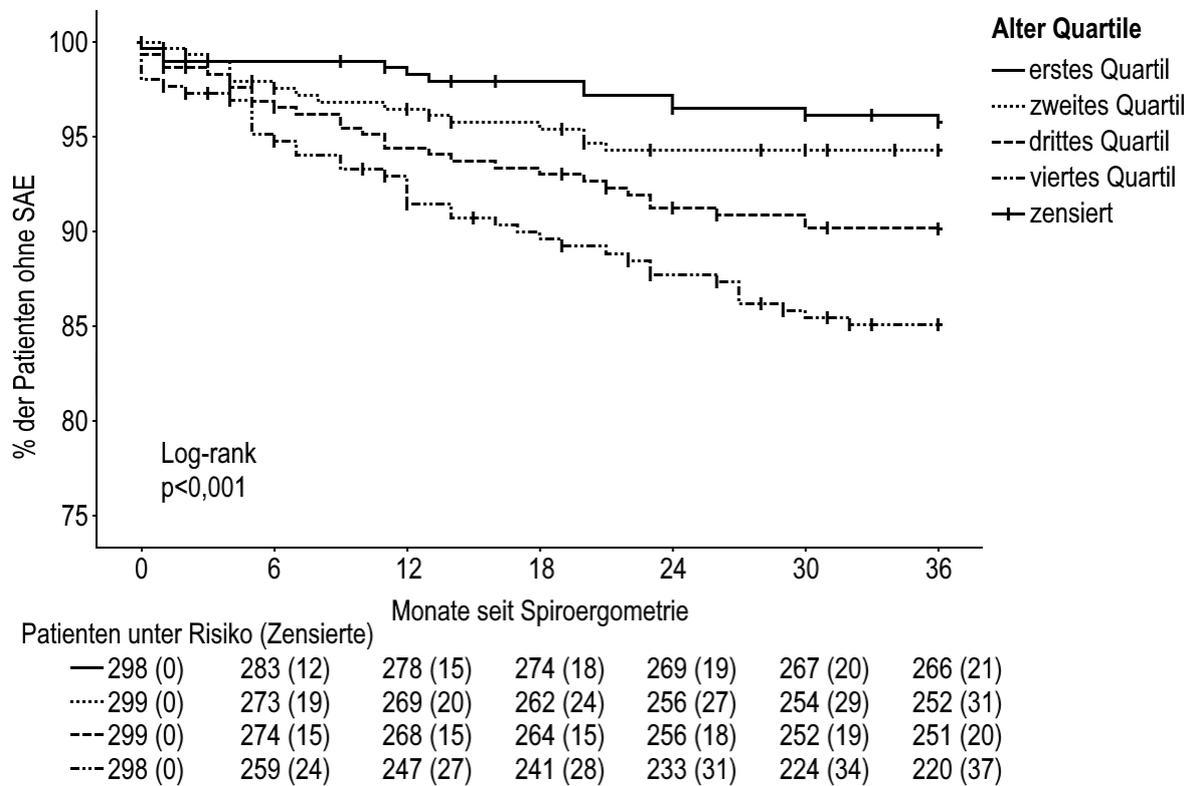


Abbildung 16c: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch die Quartile des Patientenalters; $\dot{V}O_2$ peak: Spitzen-Sauerstoffaufnahme, SAE: schweres Herzrhythmusereignis

Das Überschreiten des Patientenalter-Grenzwerts von 26,2 Jahren war ebenfalls mit einem verminderten SAE-freien Überleben assoziiert (Abbildung 16d).

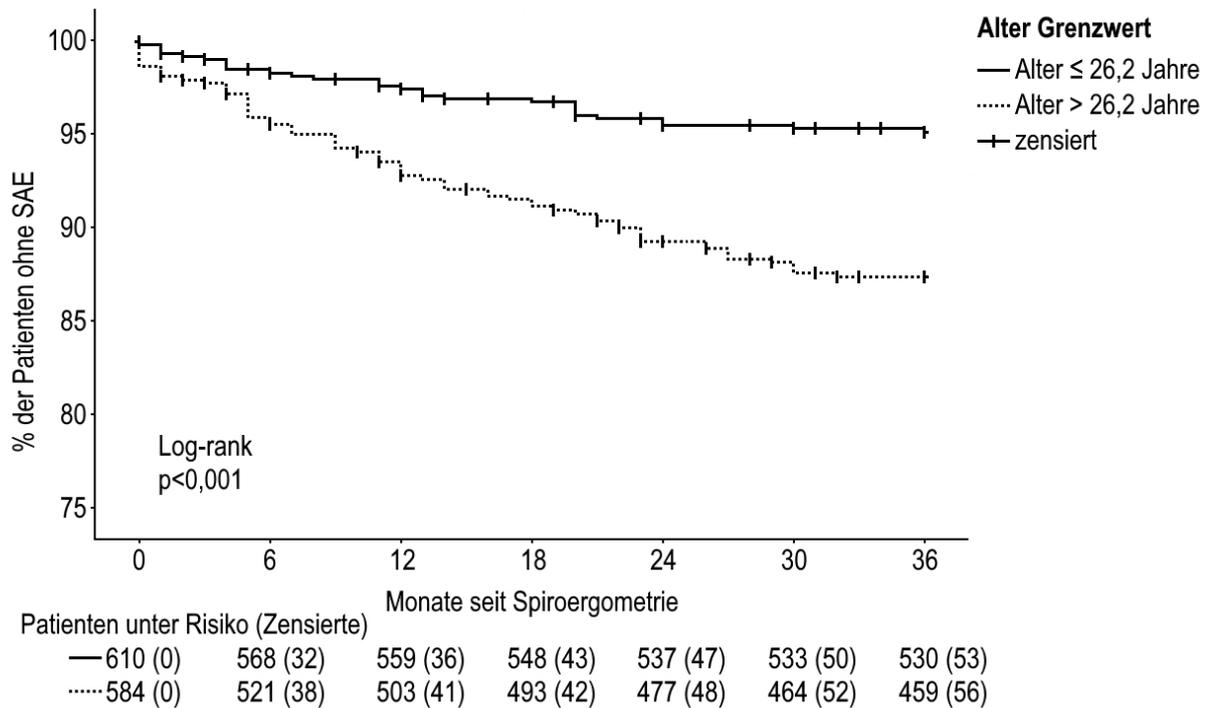


Abbildung 16d: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch den ROC-Grenzwert des Patientenalters; $\dot{V}O_2$ peak: Sauerstoffaufnahme zur Leistungsspitze, SAE: schweres Herzrhythmusereignis

Die Kombination von niedriger $\dot{V}O_2$ peak und hohem Alter zum Zeitpunkt der Spiroergometrie führte zu einem weiter erhöhten SAE-Risiko im 3-jährigen Nachsorgeintervall (Abbildungen 16e und 16f).

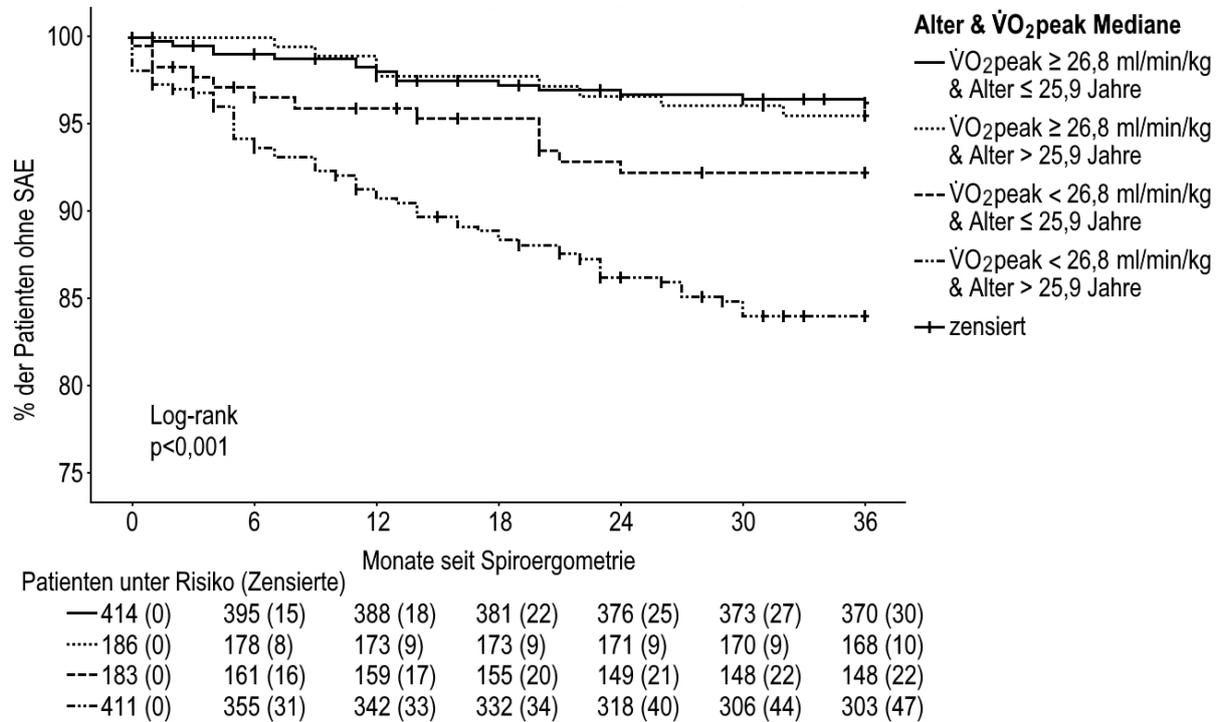


Abbildung 16e: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch die Mediane der $\dot{V}O_2$ peak und des Patientenalters; $\dot{V}O_2$ peak: Sauerstoffaufnahme zur Leistungsspitze, SAE: schweres Herzrhythmusereignis

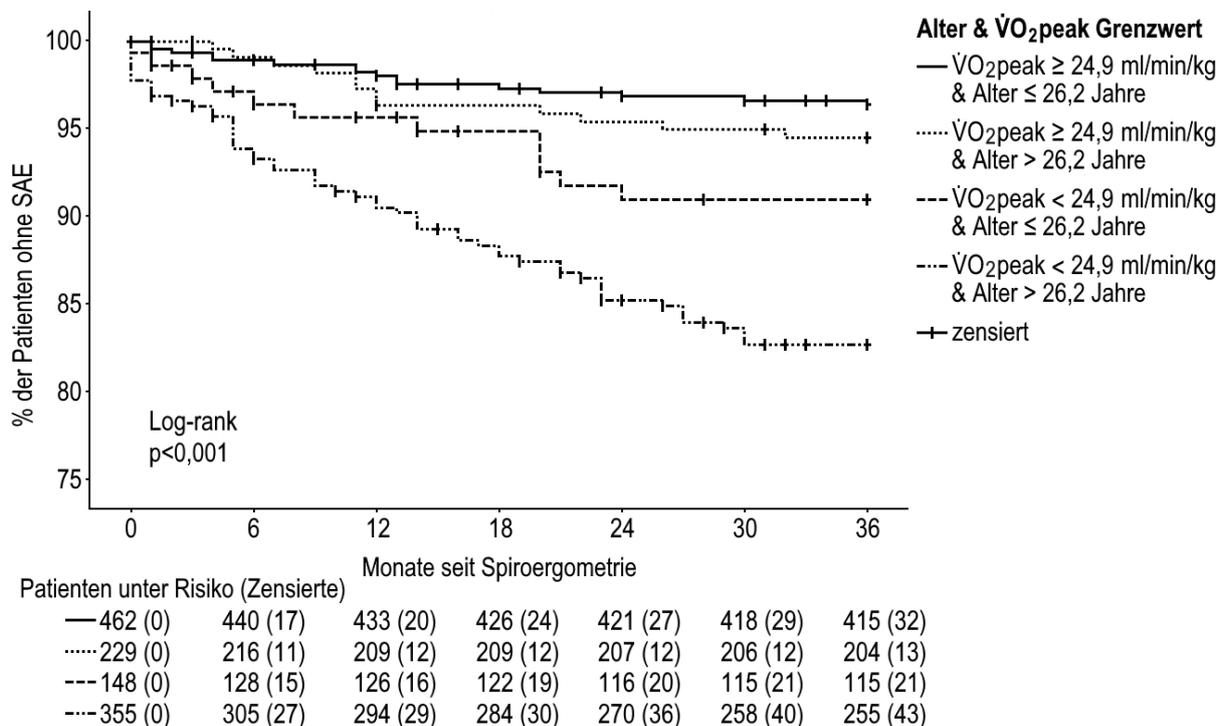


Abbildung 16f: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern untergliedert durch die ROC-Grenzwerte der $\dot{V}O_2$ peak und des Patientenalters; $\dot{V}O_2$ peak: Sauerstoffaufnahme zur Leistungsspitze, SAE: schweres Herzrhythmusereignis

4. Diskussion

Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern sind mit einer Vielzahl von langfristigen Komplikationen konfrontiert, wobei Herzrhythmusstörungen die häufigste Form darstellen (Khairy, 2016; Kline & Costantini, 2019; Loomba et al., 2017). Insbesondere das Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien und den plötzlichen Herztod ist erhöht und stellt eine gefürchtete Komplikation für den Patienten dar (J. P. Moore & Khairy, 2020). Diese retrospektive Studie konnte bei einem breiten Spektrum von komplexen CHD zeigen, dass ein hohes Patientenalter und eine niedrige $\dot{V}O_2\text{peak}$ zwei unabhängige, starke Risikofaktoren für schwere Herzrhythmusereignisse innerhalb von drei Jahren nach Spiroergometrie sind. Das Alter tendierte dazu, linear mit dem Auftreten von SAE zu korrelieren. Es wurde festgestellt, dass die $\dot{V}O_2\text{peak}$ nicht-linear mit dem Risiko für SAE korrelierte und ein Grenzwert von 24,9 ml/min/kg sich zur effektiven Risikobewertung eignet. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine kombinierte Betrachtung der $\dot{V}O_2\text{peak}$ und des Patientenalters bei der Spiroergometrie die Vorhersagekraft für SAE verbessert.

In dieser retrospektiven Analyse erlebten 8,1% der Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern eine schwere Arrhythmie während der Beobachtungszeit von drei Jahren. Bezüglich des Auftretens von SAE wurden zwischen den verschiedenen CHD-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Die statistische Power war in diesem Vergleich aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen der jeweiligen Untergruppen limitiert. Die auf das heterogene Gesamtkollektiv bezogenen Ergebnisse lassen sich somit nur bedingt auf die einzelnen Untergruppen anwenden.

Starke, nicht-signifikante Trends deuteten auf ein erhöhtes Risiko für schwere Herzrhythmusereignisse bei Patienten mit Ebstein-Anomalie hin, wohingegen das Risiko für Patienten mit Truncus arteriosus communis gering erschien. Es wird angenommen, dass die angeborenen Herzfehler mit dem größten Risiko für den plötzlichen Herztod TOF, TGA, UVH und obstruierende Linksherzvitien sind (Gatzoulis et al., 2000; Nieminen, Jokinen, & Sairanen, 2007; Oechslin et al., 2000; Silka, Hardy, Menashe, & Morris, 1998). Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Ebstein-Anomalie ebenfalls einem hohen Risiko für Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod ausgesetzt sind (Attenhofer Jost et al., 2018; Kumor et al.,

2018; Loomba et al., 2017; Walsh, 2018). In einer forensischen Studie wurde dargelegt, dass diese potenziell letalen Arrhythmien auf die anatomische Nähe der strukturellen Veränderungen zum Reizleitungssystem des Herzens, nämlich Trikuspidalklappenannulus, zentraler Bindegewebskörper, AV-Knoten, rechtsseitiges Myokard und Papillarmuskeln, zurückzuführen sind (Freeman & Byard, 2018).

Obwohl das Risiko des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit komplexen CHD als hoch eingeschätzt wird, war der plötzliche Herztod in dieser Analyse mit zwei betroffenen Patienten das seltenste arrhythmische Ereignis, wohingegen dokumentierte ventrikuläre Tachykardien die Mehrzahl der schweren Herzrhythmusereignisse darstellten und adäquate ICD-Interventionen relativ häufig auftraten. Diese Beobachtung stützt die Wirksamkeit der primären und sekundären ICD-Prophylaxe (Vehmeijer et al., 2016). Verglichen mit den anderen komplexen CHD hatte die Gruppe mit TOF die meisten Patienten mit ICD. Dies deutet möglicherweise auf eine großzügigere Indikationsstellung hin, da es für diesen Herzfehler in den ESC-Leitlinien von 2015 und 2020 spezifische Empfehlungen zur primärprophylaktischen ICD-Implantation gibt (Baumgartner et al., 2020; Priori & Blomstrom-Lundqvist, 2015).

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern und biventrikulärer Physiologie gelten nach den ESC-Leitlinien ähnliche Empfehlungen zur Implantation eines ICD zur primären Prophylaxe des plötzlichen Herztodes wie bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz (Priori & Blomstrom-Lundqvist, 2015). So wird die primärprophylaktische ICD-Implantation empfohlen, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz im „New York Heart Association“ (NYHA) Stadium II-III vorliegt, die linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktion trotz optimaler medikamentöser Therapie einen Wert von 35% unterschreitet und ein Überleben für mindestens ein Jahr mit einem guten funktionellen Status angenommen werden kann (Priori & Blomstrom-Lundqvist, 2015). Zusätzlich soll eine prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern erwogen werden, wenn unerklärte Synkopen mit Verdacht auf arrhythmogene Genese bestehen und entweder eine LV-Dysfunktion oder eine VT-Induzierbarkeit nachgewiesen werden kann (Baumgartner et al., 2020; Khairy, 2019). Des Weiteren soll die Implantation erwogen werden, wenn eine Tetralogie von Fallot mit mehreren Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod vorliegt (Baumgartner et al., 2020; Khairy, 2019). Zu diesen

Risikofaktoren zählen LV-Dysfunktion, symptomatische nsVT, QRS-Dauer über 180 ms, ausgedehnte rechtsventrikuläre Vernarbungen im Kardio-MRT oder bei einer elektrophysiologischen Untersuchung induzierbare VT (Baumgartner et al., 2020; Cochet et al., 2019; Gatzoulis et al., 2000; Ghai et al., 2002; Khairy et al., 2004).

Im Vergleich zur TOF wurden für andere angeborene Herzfehler bezüglich des plötzlichen Herztodes weniger Studien durchgeführt. Im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien konnten jedoch auch hier klinische Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod identifiziert werden. Zu diesen gehören supraventrikuläre Tachykardien, Verbreiterung des QRS-Komplexes, die Variation der QT-Zeiten (QT-Dispersion) und systemische oder subpulmonale ventrikuläre Dysfunktion (Koyak et al., 2017; Koyak et al., 2012).

Bei einer Spiroergometrie dient die $\dot{V}O_2$ peak als Maß für die kardiopulmonale Funktionskapazität und wird insbesondere verwendet um die Schwere einer Herzinsuffizienz zu bewerten (Goulart et al., 2020; Malhotra, Bakken, D'Elia, & Lewis, 2016). Eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz ist ein führender Auslöser für VT und den plötzlichen Herztod (Alvarez, Cronin, Baker, & Kluger, 2019; Baher & Valderrabano, 2013), also erscheint die Korrelation zwischen $\dot{V}O_2$ peak und schweren Herzrhythmusstörungen plausibel. Bei Fallot Patienten konnten frühere Studien bereits eine Verbindung von reduzierter $\dot{V}O_2$ peak oder hoher $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -slope bei der Spiroergometrie mit erhöhter Mortalität und ventrikulären Tachykardien aufzeigen (J. Muller et al., 2015; Shafer, Opotowsky, & Rhodes, 2018). In dieser Studie zeigte von diesen beiden Variablen nur die $\dot{V}O_2$ peak eine klare Korrelation mit dem Risiko für schwere Herzrhythmusereignisse während der Beobachtungszeit. Dies könnte an den breiteren Einschlusskriterien der Patienten und der schwerpunktmäßigen Untersuchung von schweren Arrhythmien anstatt von Mortalität gelegen haben. Der negative Einfluss des Alterns auf das Risiko des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist gut bekannt (Gatzoulis et al., 2000). Der zusätzliche Nutzen der kombinierten Bewertung von $\dot{V}O_2$ peak und des Patientenalters bei Spiroergometrie wurde noch nicht im Kontext der SCD-Risikobewertung etabliert.

Die Relevanz der Ergebnisse dieser Studie wird dadurch bestärkt, dass die korrekte Risikobewertung des SCD bei Patienten mit CHD immer noch Thema großer Diskussion ist. Während die Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes bei

Patienten mit Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion (HFrEF) gut etabliert ist und ihre Wirksamkeit zur Erkennung von Risikopatienten in mehreren groß angelegten Studien bewiesen wurde (Bardy et al., 2005; Goldenberg et al., 2006; Kadish et al., 2004; Moss et al., 2002), ist diese bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern weiterhin ein umstrittenes Thema (Vehmeijer et al., 2018). Manche Autoren konnten zeigen, dass mit der Risikostratifikation der ESC-Leitlinien von 2015 die Patienten mit erhöhtem SCD-Risiko nur schlecht von denen ohne erhöhtes Risiko abgegrenzt werden konnten (Vehmeijer et al., 2017). In den Leitlinien von 2020 (Baumgartner et al., 2020) wurden die Empfehlungen zur primären ICD-Prophylaxe nur leicht abgeändert und die Spiroergometrie wurde weiterhin nicht als Mittel zur Risikostratifikation erwähnt. Darüber hinaus bleiben spezifische Leitlinien zur ICD-Primärprophylaxe für Patienten mit angeborenen Herzfehlern, mit Ausnahme der TOF, rar (Hernandez-Madrid et al., 2018; Khairy et al., 2014). Da sich reduzierte $\dot{V}O_2$ peak-Werte und ein fortgeschrittenes Patientenalter als potente Prädiktoren für das Risiko schwerer Herzrhythmusereignisse in einem Kollektiv verschiedener komplexer CHD präsentierten, sollten sie zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes berücksichtigt werden.

Ausblick

Die Durchführung von Spiroergometrien zur Analyse der $\dot{V}O_2$ peak mit Berücksichtigung des Patientenalters bei Patienten mit komplexen CHD könnte ein zusätzliches Mittel zur Risikovorhersage von schweren Herzrhythmusereignissen und des plötzlichen Herztodes darstellen. Diese Untersuchung kann so dabei helfen, Patienten präziser zu identifizieren, die von einer primärprophylaktischen ICD-Implantation profitieren könnten. In künftigen, gegebenenfalls prospektiven Studien sollte die Risikobewertung des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit komplexen CHD mittels Spiroergometrie mit den traditionellen Risikobewertungsmitteln wie Herzultraschall, elektrophysiologischen Untersuchungen oder anderen bildgebenden Verfahren verglichen werden, um zu evaluieren, ob die Spiroergometrie als Instrument der Risikovorhersage zusätzliche Vorteile bringen könnte.

Limitationen

Die Studie war retrospektiver Natur und somit gelten allgemeine Limitationen dieses Studiendesigns. Obwohl die Kohorte groß war, war das Patientenkollektiv in Bezug auf die zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankungen sehr heterogen. Zusätzlich wurde die Heterogenität innerhalb der Gruppen der Herzfehler bezüglich Anatomie, Art der operativen Rekonstruktion, Alter bei Korrektur, mögliche Reoperationen sowie mögliche residuelle oder neu erworbene Defekte des Herzens nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurde die Häufigkeit der Langzeit-EKG-Untersuchungen und der elektrophysiologischen Implantate nicht für diese Studie standardisiert. Ein Selektionsbias zugunsten einer Kohorte mit komplexeren Herzfehlern kann ebenfalls vorgelegen haben, da die Studie an einem hochspezialisierten tertiären Versorgungszentrum durchgeführt wurde.

5. Zusammenfassung

Schwere Herzrhythmusereignisse sind bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern häufig. Hohes Alter und niedrige $\dot{V}O_2\text{peak}$ korrelieren mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusereignisse innerhalb von drei Jahren nach Spiroergometrie in einer Kohorte von 1194 Patienten mit komplexen strukturellen Herzfehlern. Diese Faktoren sollten zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes und zur individuellen Indikationsstellung für die Implantation eines ICD oder einer gegebenenfalls möglichen Ablationstherapie in Betracht gezogen werden. Weitere Studien sind notwendig, um die zusätzlichen Vorteile der Spiroergometrie im Vergleich zu etablierten Methoden zu evaluieren.

Literaturverzeichnis

- Alvarez, C. K., Cronin, E., Baker, W. L., & Kluger, J. (2019). Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*, 56(3), 229-247. doi:10.1007/s10840-019-00623-x
- Amboss-GmbH (2020). Angeborene Herzfehler. https://www.amboss.com/de/wissen/Aangeborene_Herzfehler [Zugriff am 30.01.2021]
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data, S., Buxton, A. E., Calkins, H., Callans, D. J., DiMarco, J. P., Fisher, J. D., et al. (2006). ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). *Circulation*, 114(23), 2534-2570. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180199
- Anderson, R. H., Becker, A. E., Wilkinson, J. L., & Gerlis, L. M. (1976). Morphogenesis of univentricular hearts. *Br Heart J*, 38(6), 558-572. doi:10.1136/hrt.38.6.558
- Anderson, R. H., Lenox, C. C., Zuberbuhler, J. R., Ho, S. Y., Smith, A., & Wilkinson, J. L. (1983). Double-inlet left ventricle with rudimentary right ventricle and ventriculoarterial concordance. *Am J Cardiol*, 52(5), 573-577. doi:10.1016/0002-9149(83)90029-2
- Attenhofer Jost, C. H., Tan, N. Y., Hassan, A., Vargas, E. R., Hodge, D. O., Dearani, J. A., et al. (2018). Sudden death in patients with Ebstein anomaly. *Eur Heart J*, 39(21), 1970-1977a. doi:10.1093/eurheartj/ehx794
- Augustin, N., Schmidt-Habelmann, P., Wotke, M., Meisner, H., & Sebening, F. (1997). Results after surgical repair of Ebstein's anomaly. *Ann Thorac Surg*, 63(6), 1650-1656. doi:10.1016/s0003-4975(97)00090-8
- aus der Fünten, K., Faude, O., Skorski, S., & Meyer, T. (2013). Sportmedizin. In *Sport - Das Lehrbuch für das Sportstudium* (Auflage): Springer.
- Baher, A., & Valderrabano, M. (2013). Management of ventricular tachycardia in heart failure. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 9(1), 20-25. doi:10.14797/mdcj-9-1-20
- Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., Poole, J. E., Packer, D. L., Boineau, R., et al. (2005). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352(3), 225-237. doi:10.1056/NEJMoa043399
- Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., et al. (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
- Beaver, W. L., Wasserman, K., & Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985)*, 60(6), 2020-2027. doi:10.1152/jappl.1986.60.6.2020
- Blum, U., Meyer, H., & Beerbaum, P. (2016a). Ebstein-Anomalie. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (Auflage): Springer.

- Blum, U., Meyer, H., & Beerbaum, P. (2016b). Entwicklung des Herzens und Möglichkeiten von Fehlentwicklungen. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (Auflage): Springer.
- Blum, U., Meyer, H., & Beerbaum, P. (2016c). Fallot-Tetralogie. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (Auflage): Springer.
- Blum, U., Meyer, H., & Beerbaum, P. (2016d). Transposition der großen Arterien. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (Auflage): Springer.
- Blum, U., Meyer, H., & Beerbaum, P. (2016e). Truncus arteriosus communis. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (Auflage): Springer.
- Blum, U., Meyer, H., & Beerbaum, P. (2016f). Univentrikuläres Herz. In *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* (Auflage): Springer.
- Boeckel, T. (2020). Fallot-Tetralogie. Pschyrembel online. <https://www.pschyrembel.de/tetralogy%20of%20Fallot/K07HC/doc/> [Zugriff am 22.03.2021]
- Bridges, N. D., Lock, J. E., & Castaneda, A. R. (1990). Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*, 82(5), 1681-1689. doi:10.1161/01.cir.82.5.1681
- Brown, J. W., Ruzmetov, M., Deschner, B. W., Rodefeld, M. D., & Turrentine, M. W. (2010). Lateral tunnel Fontan in the current era: is it still a good option? *Ann Thorac Surg*, 89(2), 556-562; discussion 562-553. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.10.050
- Burstein, D. S., Menachem, J. N., & Opatowsky, A. R. (2019). Exercise testing for assessment of heart failure in adults with congenital heart disease. *Heart Fail Rev*. doi:10.1007/s10741-019-09867-1
- Calder, L., Van Praagh, R., Van Praagh, S., Sears, W. P., Corwin, R., Levy, A., et al. (1976). Truncus arteriosus communis. Clinical, angiocardiographic, and pathologic findings in 100 patients. *Am Heart J*, 92(1), 23-38. doi:10.1016/s0002-8703(76)80400-0
- Cartwright, R. S., Smeloff, E. A., Cayler, G. G., Fong, W. Y., Huntley, A. C., Blake, J. R., et al. (1964). Total Correction of Ebstein's Anomaly by Means of Tricuspid Replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 47, 755-761. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14174969>
- Chaix, M. A., Chergui, M., Leduc, C., & Khairy, P. (2019). Sudden death in transposition of the great arteries with atrial switch surgery: Autopsy evidence of acute myocardial ischemia despite normal coronary arteries. *Int J Cardiol*, 288, 65-67. doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.026
- Chinushi, M., Aizawa, Y., Kitazawa, H., Kusano, Y., Washizuka, T., & Shibata, A. (1995). Successful radiofrequency catheter ablation for macroreentrant ventricular tachycardias in a patient with tetralogy of Fallot after corrective surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*, 18(9 Pt 1), 1713-1716. doi:10.1111/j.1540-8159.1995.tb06994.x
- Cochet, H., Iriart, X., Allain-Nicolai, A., Camaioni, C., Sridi, S., Nivet, H., et al. (2019). Focal scar and diffuse myocardial fibrosis are independent imaging markers in repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20(9), 990-1003. doi:10.1093/ehjci/jez068

- Collett, R. W., & Edwards, J. E. (1949). Persistent truncus arteriosus; a classification according to anatomic types. *Surg Clin North Am*, 29(4), 1245-1270. doi:10.1016/s0039-6109(16)32803-1
- da Silva, J. P., & da Silva Lda, F. (2012). Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: the cone repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 15(1), 38-45. doi:10.1053/j.pcsu.2012.01.008
- de Leval, M. R., Kilner, P., Gewillig, M., & Bull, C. (1988). Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96(5), 682-695. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3184963>
- de Leval, M. R., Ritter, D. G., McGoon, D. C., & Danielson, G. K. (1975). Anomalous systemic venous connection. Surgical considerations. *Mayo Clin Proc*, 50(10), 599-610. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1165650>
- Doctor, P., Aggarwal, S., Lawrence, D. K., Gupta, P., Singh, G. K., Madhavan, M., et al. (2021). Device-detected non-sustained ventricular tachycardia in adult congenital heart disease without tetralogy of fallot. *Pacing Clin Electrophysiol*. doi:10.1111/pace.14420
- Dreifus, L. S., Haiat, R., Watanabe, Y., Arriaga, J., & Reitman, N. (1971). Ventricular fibrillation. A possible mechanism of sudden death in patients and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, 43(4), 520-527. doi:10.1161/01.cir.43.4.520
- Evans, W. N. (2008). "Tetralogy of Fallot" and Etienne-Louis Arthur Fallot. *Pediatr Cardiol*, 29(3), 637-640. doi:10.1007/s00246-007-9186-8
- Fallot, E. (1888). Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleu (cyanose cardiaque). *Marseille médicale*, 25, 77-93, 138-158, 207-223, 270-286, 341-354, 403-420.
- Fontan, F., & Baudet, E. (1971). Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, 26(3), 240-248. doi:10.1136/thx.26.3.240
- Freeman, A., & Byard, R. W. (2018). Ebstein Anomaly and Sudden Childhood Death. *J Forensic Sci*, 63(3), 969-971. doi:10.1111/1556-4029.13652
- Garnreiter, J. M., Pilcher, T. A., Etheridge, S. P., & Saarel, E. V. (2015). Inappropriate ICD shocks in pediatrics and congenital heart disease patients: Risk factors and programming strategies. *Heart Rhythm*, 12(5), 937-942. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.028
- Gatzoulis, M. A., Balaji, S., Webber, S. A., Siu, S. C., Hokanson, J. S., Poile, C., et al. (2000). Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*, 356(9234), 975-981. doi:10.1016/S0140-6736(00)02714-8
- Ghai, A., Silversides, C., Harris, L., Webb, G. D., Siu, S. C., & Therrien, J. (2002). Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*, 40(9), 1675-1680. doi:10.1016/s0735-1097(02)02344-6
- Ghosh, R. M., Gates, G. J., Walsh, C. A., Schiller, M. S., Pass, R. H., & Ceresnak, S. R. (2015). The prevalence of arrhythmias, predictors for arrhythmias, and safety of

- exercise stress testing in children. *Pediatr Cardiol*, 36(3), 584-590. doi:10.1007/s00246-014-1053-9
- Goldenberg, I., Moss, A. J., McNitt, S., Zareba, W., Hall, W. J., Andrews, M. L., et al. (2006). Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*, 47(9), 1811-1817. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.048
- Goulart, C. D. L., Dos Santos, P. B., Caruso, F. R., Areas, G. P. T., Marinho, R. S., Camargo, P. F., et al. (2020). The Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Determining Severity in Patients with both Systolic Heart Failure and COPD. *Sci Rep*, 10(1), 4309. doi:10.1038/s41598-020-61199-5
- Habedank, D., Reindl, I., Vietzke, G., Bauer, U., Sperfeld, A., Glaser, S., et al. (1998). Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 77(5), 421-426. doi:10.1007/s004210050354
- Haber, P. (2013). Spiroergometrie. In *Lungenfunktion und Spiroergometrie - Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse* (3. Auflage). Wien: Springer.
- Hager A., Ovroutski S., & R., C. (2012). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/23%20LL%20Univentrikulaeres%20Herz.pdf [Zugriff am 28.11.2021]
- Hernandez-Madrid, A., Paul, T., Abrams, D., Aziz, P. F., Blom, N. A., Chen, J., et al. (2018). Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*, 20(11), 1719-1753. doi:10.1093/europace/eux380
- Hoashi, T., Bove, E. L., & Ohye, R. G. (2010). Successful staged Fontan completion for truncus arteriosus with hypoplastic left ventricle. *Ann Thorac Surg*, 89(2), 635-637. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.068
- Hock, J., Reiner, B., Neidenbach, R. C., Oberhoffer, R., Hager, A., Ewert, P., et al. (2018). Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection - Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life. *Int J Cardiol*, 255, 50-54. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.092
- Horton, R. P., Canby, R. C., Kessler, D. J., Joglar, J. A., Hume, A., Jessen, M. E., et al. (1997). Ablation of ventricular tachycardia associated with tetralogy of Fallot: demonstration of bidirectional block. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 8(4), 432-435. doi:10.1111/j.1540-8167.1997.tb00808.x
- Hudspeth, A. S., Cordell, A. R., & Johnston, F. R. (1963). Transatrial Approach to Total Correction of Tetralogy of Fallot. *Circulation*, 27(4), 796-800. doi:doi:10.1161/01.CIR.27.4.796
- Jatene, A. D., Fontes, V. F., Paulista, P. P., de Souza, L. C., Neger, F., Galantier, M., et al. (1975). Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol*, 28(4), 461-464. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1200893>

- Jonas, R. A., & Castaneda, A. R. (1988). Modified Fontan procedure: atrial baffle and systemic venous to pulmonary artery anastomotic techniques. *J Card Surg*, 3(2), 91-96. doi:10.1111/j.1540-8191.1988.tb00228.x
- Kadish, A., Dyer, A., Daubert, J. P., Quigg, R., Estes, N. A., Anderson, K. P., et al. (2004). Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 350(21), 2151-2158. doi:10.1056/NEJMoa033088
- Kammeraad, J. A., van Deurzen, C. H., Sreeram, N., Bink-Boelkens, M. T., Ottenkamp, J., Helbing, W. A., et al. (2004). Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*, 44(5), 1095-1102. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.073
- Kamphuis, H. C., de Leeuw, J. R., Derksen, R., Hauer, R. N., & Winnubst, J. A. (2003). Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace*, 5(4), 381-389. doi:10.1016/s1099-5129(03)00078-3
- Kaye, M. P. (1975). Anatomic correction of transposition of great arteries. *Mayo Clin Proc*, 50(11), 638-640. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1186295>
- Khairy, P. (2016). Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Heart*, 102(21), 1703-1709. doi:10.1136/heartjnl-2015-309069
- Khairy, P. (2017). Sudden cardiac death in transposition of the great arteries with a Mustard or Senning baffle: the myocardial ischemia hypothesis. *Curr Opin Cardiol*, 32(1), 101-107. doi:10.1097/HCO.0000000000000353
- Khairy, P. (2019). Arrhythmias in Adults With Congenital Heart Disease: What the Practicing Cardiologist Needs to Know. *Can J Cardiol*, 35(12), 1698-1707. doi:10.1016/j.cjca.2019.07.009
- Khairy, P., Harris, L., Landzberg, M. J., Viswanathan, S., Barlow, A., Gatzoulis, M. A., et al. (2008). Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation*, 117(3), 363-370. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726372
- Khairy, P., Landzberg, M. J., Gatzoulis, M. A., Lucron, H., Lambert, J., Marcon, F., et al. (2004). Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*, 109(16), 1994-2000. doi:10.1161/01.CIR.0000126495.11040.BD
- Khairy, P., Van Hare, G. F., Balaji, S., Berul, C. I., Cecchin, F., Cohen, M. I., et al. (2014). PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm*, 11(10), e102-165. doi:10.1016/j.hrthm.2014.05.009
- Kirklin, J. W., Ellis, F. H., Jr., Mc, G. D., Dushane, J. W., & Swan, H. J. (1959). Surgical treatment for the tetralogy of Fallot by open intracardiac repair. *J Thorac Surg*, 37(1), 22-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13621474>

- Kline, J., & Costantini, O. (2019). Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *Med Clin North Am*, 103(5), 945-956. doi:10.1016/j.mcna.2019.04.007
- Koyak, Z., de Groot, J. R., Bouma, B. J., Van Gelder, I. C., Budts, W., Zwinderman, A. H., et al. (2013). Symptomatic but not asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia is associated with appropriate implantable cardioverter therapy in tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*, 167(4), 1532-1535. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.103
- Koyak, Z., de Groot, J. R., Bouma, B. J., Zwinderman, A. H., Silversides, C. K., Oechslin, E. N., et al. (2017). Sudden cardiac death in adult congenital heart disease: can the unpredictable be foreseen? *Europace*, 19(3), 401-406. doi:10.1093/europace/euw060
- Koyak, Z., Harris, L., de Groot, J. R., Silversides, C. K., Oechslin, E. N., Bouma, B. J., et al. (2012). Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*, 126(16), 1944-1954. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104786
- Kumor, M., Lipczynska, M., Biernacka, E. K., Klisiewicz, A., Wojcik, A., Konka, M., et al. (2018). Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in adults with Ebstein anomaly and left ventricular non-compaction. *J Cardiol*, 71(5), 484-487. doi:10.1016/j.jjcc.2017.11.012
- Kurt, M. (1994). DIE MAXIMALE SAUERSTOFFAUFNAHME (VO₂max) als Bruttokriterium für die Ausdauerleistungsfähigkeit. <http://www.dr-moosburger.at/wp-content/uploads/pub027.pdf> [Zugriff am 29.03.2021]
- Kwiatkowska, J., Budrejko, S., Wasicionek, M., Meyer-Szary, F. J., Lubinski, A., & Kempa, M. (2020). Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillators in children: Indications and outcomes. *Adv Clin Exp Med*, 29(1), 123-133. doi:10.17219/acem/110313
- Lacour-Gayet, F., Clarke, D., Jacobs, J., Comas, J., Daebritz, S., Daenen, W., et al. (2004). The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(6), 911-924. doi:10.1016/j.ejcts.2004.03.027
- Lecompte, Y., Neveux, J. Y., Leca, F., Zannini, L., Tu, T. V., Duboys, Y., et al. (1982). Reconstruction of the pulmonary outflow tract without prosthetic conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 84(5), 727-733. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7132411>
- Lev, M., Liberthson, R. R., Kirkpatrick, J. R., Eckner, F. A., & Arcilla, R. A. (1969). Single (primitive) ventricle. *Circulation*, 39(5), 577-591. doi:10.1161/01.cir.39.5.577
- Lewandowski, M., Sterlinski, M., Maciag, A., Syska, P., Kowalik, I., Szwed, H., et al. (2010). Long-term follow-up of children and young adults treated with implantable cardioverter-defibrillator: the authors' own experience with optimal implantable cardioverter-defibrillator programming. *Europace*, 12(9), 1245-1250. doi:10.1093/europace/euq263
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H. W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222(5), 321-326. doi:10.1055/s-0030-1254155
- Looma, R. S., Buelow, M. W., Aggarwal, S., Arora, R. R., Kovach, J., & Ginde, S. (2017). Arrhythmias in Adults with Congenital Heart Disease: What Are Risk Factors for Specific Arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol*, 40(4), 353-361. doi:10.1111/pace.12983

- Malcic, I., Sauer, U., Stern, H., Kellerer, M., Kuhlein, B., Locher, D., et al. (1992). The influence of pulmonary artery banding on outcome after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104(3), 743-747. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1513163>
- Malhotra, R., Bakken, K., D'Elia, E., & Lewis, G. D. (2016). Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 4(8), 607-616. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.022
- Marcelletti, C., Corno, A., Giannico, S., & Marino, B. (1990). Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 100(2), 228-232. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2143549>
- Maury, P., Sacher, F., Rollin, A., Mondoly, P., Duparc, A., Zeppenfeld, K., et al. (2017). Ventricular arrhythmias and sudden death in tetralogy of Fallot. *Arch Cardiovasc Dis*, 110(5), 354-362. doi:10.1016/j.acvd.2016.12.006
- McGoon, D. C., Kanielson, G. K., Ritter, D. G., Wallace, R. B., Maloney, J. D., & Marcelletti, C. (1977). Correction of the univentricular heart having two atrioventricular valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 74(2), 218-226. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/329008>
- McGoon, D. C., Rastelli, G. C., & Ongley, P. A. (1968). An operation for the correction of truncus arteriosus. *JAMA*, 205(2), 69-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4872743>
- Mezzani, A. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc*, 14(Supplement_1), S3-S11. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-997FR
- Misaki, T., Tsubota, M., Watanabe, G., Watanabe, Y., Matumoto, Y., Ishida, K., et al. (1994). Surgical treatment of ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. Relation between intraoperative mapping and histological findings. *Circulation*, 90(1), 264-271. doi:10.1161/01.cir.90.1.264
- Mitra, R. L., & Buxton, A. E. (1993). The clinical significance of nonsustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 4(4), 490-496. doi:10.1111/j.1540-8167.1993.tb01286.x
- Moore, B., Yu, C., Kotchetkova, I., Cordina, R., & Celermajer, D. S. (2018). Incidence and clinical characteristics of sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 254, 101-106. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.117
- Moore, J. P., & Khairy, P. (2020). Adults with Congenital Heart Disease and Arrhythmia Management. *Cardiol Clin*, 38(3), 417-434. doi:10.1016/j.ccl.2020.04.006
- Morales, D. L., Zafar, F., & Fraser, C. D., Jr. (2009). Tetralogy of Fallot repair: the Right Ventricle Infundibulum Sparing (RVIS) strategy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 54-58. doi:10.1053/j.pcsu.2009.02.001
- Morales Mestre, N., Reyhler, G., Goubau, C., & Moniotte, S. (2019). Correlation Between Cardiopulmonary Exercise Test, Spirometry, and Congenital Heart Disease Severity in Pediatric Population. *Pediatr Cardiol*, 40(4), 871-877. doi:10.1007/s00246-019-02084-5
- Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., Klein, H., Wilber, D. J., Cannom, D. S., et al. (2002). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and

- reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346(12), 877-883. doi:10.1056/NEJMoa013474
- Muller, Hess, & Hager. (2014). Sense of coherence, rather than exercise capacity, is the stronger predictor to obtain health-related quality of life in adults with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol*, 21(8), 949-955. doi:10.1177/2047487313481753
- Muller, J., Hager, A., Diller, G. P., Derrick, G., Buys, R., Dubowy, K. O., et al. (2015). Peak oxygen uptake, ventilatory efficiency and QRS-duration predict event free survival in patients late after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*, 196, 158-164. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.174
- Muller, W. H., Jr., & Danimann, J. F., Jr. (1952). The treatment of certain congenital malformations of the heart by the creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive pulmonary blood flow; a preliminary report. *Surg Gynecol Obstet*, 95(2), 213-219. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14950654>
- Mustard, W. T. (1964). Successful Two-Stage Correction of Transposition of the Great Vessels. *Surgery*, 55, 469-472. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14133108>
- Nakazawa, M., Aotsuka, H., Imai, Y., Kurosawa, H., Fukuchi, S., Satomi, G., et al. (1990). Ventricular volume characteristics in double-inlet left ventricle before and after septation. *Circulation*, 81(5), 1537-1543. doi:10.1161/01.cir.81.5.1537
- Nieminen, H. P., Jokinen, E. V., & Sairanen, H. I. (2007). Causes of late deaths after pediatric cardiac surgery: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 50(13), 1263-1271. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.040
- Oechslin, E. N., Harrison, D. A., Connelly, M. S., Webb, G. D., & Siu, S. C. (2000). Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 86(10), 1111-1116. doi:10.1016/s0002-9149(00)01169-3
- Pappone, C., Manguso, F., Santinelli, R., Vicedomini, G., Sala, S., Paglino, G., et al. (2004). Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*, 351(12), 1197-1205. doi:10.1056/NEJMoa040625
- Pihkala, J. I., Jarvela, M., Boldt, T., Jokinen, E., Liikanen, I., Mattila, I., et al. (2016). Fate of fenestration in children treated with fontan operation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 87(6), E233-239. doi:10.1002/ccd.26324
- Poole, J. E., Johnson, G. W., Hellkamp, A. S., Anderson, J., Callans, D. J., Raitt, M. H., et al. (2008). Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359(10), 1009-1017. doi:10.1056/NEJMoa071098
- Priori, S. G., & Blomstrom-Lundqvist, C. (2015). 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*, 36(41), 2757-2759. doi:10.1093/eurheartj/ehv445
- PS., D. (1975). Correspondence. *The Annals of Thoracic Surgery*, 20, 724-725. doi:[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)65775-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)65775-X)
- Quaegebeur, J. M., Rohmer, J., & Brom, A. G. (1977). Revival of the Senning operation in the treatment of transposition of the great arteries. Preliminary report on recent experience. *Thorax*, 32(5), 517-524. doi:10.1136/thx.32.5.517

- Rastelli, G. C. (1969). A new approach to "anatomic" repair of transposition of the great arteries. *Mayo Clin Proc*, 44(1), 1-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5767147>
- Schmid, C., & Asfour, B. (2009). Fallot-Tetralogie. In *Leitfaden Kinderherzchirurgie* (2. Auflage): Steinkopff Verlag.
- Schmitz, F. (2010). Entwicklung des Herzens, Kapitel G3.5. In *Duale Reihe Anatomie* (2. Auflage, pp. 552-555): Thieme.
- Schumacher, G. (2008a). Ebstein-Anomalie. In *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler* (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schumacher, G. (2008b). Fallot-Tetralogie. In *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler* (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schumacher, G. (2008c). Komplette Transposition der großen Arterien. In *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler* (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schumacher, G. (2008d). Truncus arteriosus communis. In *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler* (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schumacher, G. (2008e). Univentrikuläres Herz bzw. singulärer Ventrikel. In *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler* (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schumacher, G., & Schreiber, R. (2008). Einteilung der angeborenen Herzfehler. In *Klinische Kinderkardiologie - Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler* (4. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Senning, A. (1959). Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*, 45(6), 966-980. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13659340>
- Sfyridis, P. G., Kirvassilis, G. V., Papagiannis, J. K., Avramidis, D. P., Ieromonachos, C. G., Zavaropoulos, P. N., et al. (2013). Preservation of right ventricular structure and function following transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43(2), 336-342. doi:10.1093/ejcts/ezs221
- Shafer, K. M., Opotowsky, A. R., & Rhodes, J. (2018). Exercise testing and spirometry as predictors of mortality in congenital heart disease: Contrasting Fontan physiology with repaired tetralogy of Fallot. *Congenit Heart Dis*, 13(6), 903-910. doi:10.1111/chd.12661
- Silka, M. J., Hardy, B. G., Menashe, V. D., & Morris, C. D. (1998). A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol*, 32(1), 245-251. doi:10.1016/s0735-1097(98)00187-9
- Stansel, H. C., Jr. (1975). A new operation for d-loop transposition of the great vessels. *Ann Thorac Surg*, 19(5), 565-567. doi:10.1016/s0003-4975(10)64433-5
- Stevenson, W. G., Delacretaz, E., Friedman, P. L., & Ellison, K. E. (1998). Identification and ablation of macroreentrant ventricular tachycardia with the CARTO electroanatomical mapping system. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21(7), 1448-1456. doi:10.1111/j.1540-8159.1998.tb00217.x

- Van Praagh, R., & Van Praagh, S. (1965). The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases. *Am J Cardiol*, 16(3), 406-425. doi:10.1016/0002-9149(65)90732-0
- Vanpraagh, R., Ongley, P. A., & Swan, H. J. (1964). Anatomic Types of Single or Common Ventricle in Man. Morphologic and Geometric Aspects of 60 Necropsied Cases. *Am J Cardiol*, 13, 367-386. doi:10.1016/0002-9149(64)90453-9
- Vehmeijer, J. T., Brouwer, T. F., Limpens, J., Knops, R. E., Bouma, B. J., Mulder, B. J., et al. (2016). Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 37(18), 1439-1448. doi:10.1093/eurheartj/ehv735
- Vehmeijer, J. T., Koyak, Z., Budts, W., Harris, L., Silversides, C. K., Oechslin, E. N., et al. (2017). Prevention of Sudden Cardiac Death in Adults With Congenital Heart Disease: Do the Guidelines Fall Short? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10(7). doi:10.1161/CIRCEP.116.005093
- Vehmeijer, J. T., Koyak, Z., Zwinderman, A. H., Harris, L., Peinado, R., Oechslin, E. N., et al. (2019). PREVENTION-ACHD: PROspective study on implanTABLE cardioverter-defibrillator therapy and sudden cardiac death in Adults with Congenital Heart Disease; Rationale and Design. *Neth Heart J*, 27(10), 474-479. doi:10.1007/s12471-019-1297-3
- Vehmeijer, J. T., Mulder, B. J., & de Groot, J. R. (2018). Current state of risk stratification for sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Anatol J Cardiol*, 19(6), 401-403. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.81782
- Verheugt, C. L., Uiterwaal, C. S., van der Velde, E. T., Meijboom, F. J., Pieper, P. G., van Dijk, A. P., et al. (2010). Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 31(10), 1220-1229. doi:10.1093/eurheartj/ehq032
- Von Bergen, N. H., Atkins, D. L., Dick, M., 2nd, Bradley, D. J., Etheridge, S. P., Saarel, E. V., et al. (2011). Multicenter study of the effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in children and young adults with heart disease. *Pediatr Cardiol*, 32(4), 399-405. doi:10.1007/s00246-010-9866-7
- von Sanden, F., Ptushkina, S., Hock, J., Fritz, C., Horer, J., Hessling, G., et al. (2022). Peak Oxygen Uptake on Cardiopulmonary Exercise Test Is a Predictor for Severe Arrhythmic Events during Three-Year Follow-Up in Patients with Complex Congenital Heart Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*, 9(7). doi:10.3390/jcdd9070215
- Walsh, E. P. (2018). Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve: A Natural Laboratory for Re-Entrant Tachycardias. *JACC Clin Electrophysiol*, 4(10), 1271-1288. doi:10.1016/j.jacep.2018.05.024
- Weil J., Bertram H., & J.S., S. (2013). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/20%20LL%20Fallotsche%20Tetralogie.pdf [Zugriff am 27.11.2021]
- Wonisch, M. (2015). Spiroergometrie. In *Sportkardiologie* (Auflage): Springer.

Disclaimer über bisherige Publikationen

Ein vorläufiger Teil der Ergebnisse dieser Arbeit wurde auf der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. für in Form eines Kurzvortrages mit dem Titel: „Severe arrhythmic events in patients with complex congenital heart disease on long-term follow-up“ präsentiert.

Ein Teil der Ergebnisse, die in diese Arbeit eingegangen sind, wurde in Form eines wissenschaftlichen Papers mit dem Titel „Peak Oxygen Uptake on Cardiopulmonary Exercise Test is a Predictor for Severe Arrhythmic Events during Three-Year Follow-Up in Patients with Complex Congenital Heart Disease“ im Journal of Cardiovascular Development and Disease am 04.07.2022 veröffentlicht (von Sanden et al., 2022).

Danksagung

Herzlicher Dank gebührt allen, die mich bei diesem Projekt unterstützt haben.

Besonders danken möchte in diesem Zusammenhang

- Prof. Dr. med. A. Hager für die Überlassung dieser Arbeit sowie die tatkräftige Betreuung mit häufigem wertvollen Feedback
- PD Dr. med. C. M. Wolf für ihre aufopferungsvolle Unterstützung bei der Durchführung dieses Projektes und vielen guten fachlichen Anregungen
- Frau S. Putschinka für Ihre engagierte Mitarbeit bei der Beschaffung und Auswertung der Daten und dafür, dass Sie stets eine wertvolle Stütze bei dieser Arbeit war
- Allen Damen und Herren des Deutschen Herzzentrums München die mich durch die stets professionelle und hilfsbereite Unterstützung durch dieses Projekt begleitet haben
- Meiner Familie für ihren bedingungslosen fachlichen und emotionalen Rückhalt und dafür, dass sie immer für mich da war.